This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Informazioni su questo libro

Si tratta della copia digitale di un libro che per generazioni è stato conservata negli scaffali di una biblioteca prima di essere digitalizzato da Google nell'ambito del progetto volto a rendere disponibili online i libri di tutto il mondo.

Ha sopravvissuto abbastanza per non essere più protetto dai diritti di copyright e diventare di pubblico dominio. Un libro di pubblico dominio è un libro che non è mai stato protetto dal copyright o i cui termini legali di copyright sono scaduti. La classificazione di un libro come di pubblico dominio può variare da paese a paese. I libri di pubblico dominio sono l'anello di congiunzione con il passato, rappresentano un patrimonio storico, culturale e di conoscenza spesso difficile da scoprire.

Commenti, note e altre annotazioni a margine presenti nel volume originale compariranno in questo file, come testimonianza del lungo viaggio percorso dal libro, dall'editore originale alla biblioteca, per giungere fino a te.

Linee guide per l'utilizzo

Google è orgoglioso di essere il partner delle biblioteche per digitalizzare i materiali di pubblico dominio e renderli universalmente disponibili. I libri di pubblico dominio appartengono al pubblico e noi ne siamo solamente i custodi. Tuttavia questo lavoro è oneroso, pertanto, per poter continuare ad offrire questo servizio abbiamo preso alcune iniziative per impedire l'utilizzo illecito da parte di soggetti commerciali, compresa l'imposizione di restrizioni sull'invio di query automatizzate.

Inoltre ti chiediamo di:

+ *Non fare un uso commerciale di questi file* Abbiamo concepito Google Ricerca Libri per l'uso da parte dei singoli utenti privati e ti chiediamo di utilizzare questi file per uso personale e non a fini commerciali.

+ *Non inviare query automatizzate* Non inviare a Google query automatizzate di alcun tipo. Se stai effettuando delle ricerche nel campo della traduzione automatica, del riconoscimento ottico dei caratteri (OCR) o in altri campi dove necessiti di utilizzare grandi quantità di testo, ti invitiamo a contattarci. Incoraggiamo l'uso dei materiali di pubblico dominio per questi scopi e potremmo esserti di aiuto.

+ *Conserva la filigrana* La "filigrana" (watermark) di Google che compare in ciascun file è essenziale per informare gli utenti su questo progetto e aiutarli a trovare materiali aggiuntivi tramite Google Ricerca Libri. Non rimuoverla.

+ *Fanne un uso legale* Indipendentemente dall'utilizzo che ne farai, ricordati che è tua responsabilità accertati di farne un uso legale. Non dare per scontato che, poiché un libro è di pubblico dominio per gli utenti degli Stati Uniti, sia di pubblico dominio anche per gli utenti di altri paesi. I criteri che stabiliscono se un libro è protetto da copyright variano da Paese a Paese e non possiamo offrire indicazioni se un determinato uso del libro è consentito. Non dare per scontato che poiché un libro compare in Google Ricerca Libri ciò significhi che può essere utilizzato in qualsiasi modo e in qualsiasi Paese del mondo. Le sanzioni per le violazioni del copyright possono essere molto severe.

Informazioni su Google Ricerca Libri

La missione di Google è organizzare le informazioni a livello mondiale e renderle universalmente accessibili e fruibili. Google Ricerca Libri aiuta i lettori a scoprire i libri di tutto il mondo e consente ad autori ed editori di raggiungere un pubblico più ampio. Puoi effettuare una ricerca sul Web nell'intero testo di questo libro da `http://books.google.com`

LO SPERIMENTALE

ARCHIVIO DI BIOLOGIA NORMALE E PATOLOGICA

LO SPERIMENTALE

ARCHIVIO DI BIOLOGIA NORMALE E PATOLOGICA

(ORGANO DELL'ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA)

Comitato di Direzione:

BANTI Prof. GUIDO
BUFALINI Prof. GIOVANNI — CHIARUGI Prof. GIULIO
FANO Prof. GIULIO — LUSTIG Prof. ALESSANDRO
ROSTER Prof. GIORGIO

ANNO LIX

FIRENZE
SOCIETÀ TIPOGRAFICA FIORENTINA
33 — Via San Gallo — 33

1905

Proprietà letteraria.

[Dall'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Parma.
Prof. A. Cesaris Demel].

SULLE DEGENERAZIONI VACUOLARI DA SQUILIBRIO OSMOTICO.

(Con 2 tavole).

Osservazioni istologiche e ricerche sperimentali

del Prof. A. CESARIS DEMEL [1].

È già nota da molto tempo, ed abbastanza minutamente descritta nelle sue manifestazioni morfologiche, una speciale forma di degenerazione cellulare conosciuta col nome di degenerazione acquosa o vacuolare.

Dai vari autori è diversamente interpretata e mentre da alcuni è riferita a cause tossiche, in rapporto ad infezioni in corso, da altri invece è riferita direttamente all'insediamento di determinati parassiti nel protoplasma cellulare stesso, di cui i vacuoli rappresenterebbero l'immagine.

Da ciò la divisione scolastica di degenerazione vacuolare parassitaria e degenerazione vacuolare non parassitaria.

La stessa divisione, colle stesse disparità di vedute, noi la troviamo in una speciale degenerazione propria dei nuclei cellulari e pure chiamata degenerazione vacuolare nucleare.

Anche qui si combattono il campo la teoria parassitaria la non parassitaria, senza però che si possano con sicurezza stabilire i limiti di confine ed i caratteri sicuri differenziali che ci possano far riconoscere una forma dall'altra.

Alle volte, e solo in rari casi, la degenerazione vacuolare

[1] Una parte di questo lavoro fu comunicata al I Congresso di Patologia tenuto a Torino nel 1902 e le conclusioni furono pubblicate negli Atti del Congresso, sulla *Gazzetta medica italiana*, n. 44-45, 1902.

protoplasmatica e la nucleare si trovano insieme nello stesso elemento cellulare.

Nei trattati più recenti che si occupano di questo argomento e che ne riferiscono estesamente la storia e la bibliografia, la questione è lasciata a questo punto.

Solo nel trattato di *Lustig* (1), *Galeotti* esprime l'ipotesi che i fenomeni degenerativi di raggrinzamento e di rigonfiamento del nucleo, siano da riferirsi ad uno stato di « squi-« librio osmotico tra le cellule e l'ambiente od anche tra il « citoplasma ed il nucleo, giacchè il nucleo colla sua mem-« brana rappresenta una vera e propria cellula osmotica », ma non è in modo speciale riferita la degenerazione vacuolare a questa causa, nè il *Galeotti* ha lavorato sperimentalmente su questo argomento.

Ora io, avendo iniziate delle ricerche con tutt'altro scopo, sono venuto accidentalmente alla conferma di questa ipotesi e ne ho esteso lo studio, come quello che ci poteva fornire dei dati nuovi ed interessanti sulla interpretazione delle lesioni cellulari che in seno ai tessuti patologicamente alterati si possono istituire per il solo fatto di una differenza nella pressione osmotica dell'ambiente sulla cellula, o del citoplasma sul nucleo e inversamente.

Io avevo cominciato a studiare il comportamento di alcuni tessuti, presi dall'uomo, possibilmente a poche ore dalla morte, o dagli animali allo stato di assoluta freschezza, quando siano immersi in soluzioni di sostanze diverse e variamente titolate ed aventi quindi una pressione osmotica sensibilmente maggiore o minore di quella degli elementi stessi.

Più precisamente ho cercato di determinare le variazioni in peso che subivano i frammenti di questi tessuti dopo un tempo vario di immersione, alla temperatura ambiente di 15°-20° in soluzioni variamente titolate di NaCl, di glucosio, di peptone (10 %, 5 %, 3 %, 1 %, 0,5 %, 0,30 %, 0,10 % e H_2O) riserbandomi di adoperare in seguito altre sostanze.

I pezzi dei tessuti li foggiai sempre a forma di mattone coi lati rispettivamente di 4 e 2 centim. e dello spessore di circa 0,5 centim. e li immersi in quantità sempre grandi di

soluzione (100–150 c. c.) in vaste capsule di vetro ed avendo sempre l'avvertenza di porre del cotone idrofilo sul fondo, perchè i pezzi potessero su tutta l'estensione della loro superficie subire l'azione del liquido stesso. Le pesate le feci dopo varie ore di distanza dalla immersione, asciugando sempre rapidamente e senza esercitare pressione, le superfici bagnate, con un sottile foglio di carta bibula.

Non trascrivo ora, per brevità, i resultati di tutte queste esperienze; mi basti il ricordare come dai loro resultati concordi nell'esito, si possano trarre alcune conclusioni. — Noi abbiamo cioè veduto come i fegati d'uomo, di vitello, di coniglio, hanno nelle variazioni in peso un analogo comportamento, hanno tendenza cioè ad aumentare in peso già nelle soluzioni ipertoniche di NaCl, per aumentare sempre più e progressivamente rispetto al tempo di immersione, nelle isotoniche e nelle ipotoniche.

Il rene invece, d'uomo, di vitello, di coniglio, presenta pure un eguale curva nelle variazioni in peso e vediamo che costantemente diminuisce in peso nelle soluzioni ipertoniche di NaCl, per aumentare poi progressivamente nelle iso- e nelle ipotoniche fino ad essere raddoppiato nella immersione di H_2O pura.

Nelle soluzioni di glucosio invece, il fegato d'uomo, di vitello, di coniglio, presenta un aumento costante in peso, qualunque sia la soluzione adoperata, minimo nelle ipertoniche e progressivamente crescente nelle ipotoniche.

Il rene invece conserva il suo peso immutato o presenta solo una leggiera perdita, nelle soluzioni ipertoniche, per aumentare progressivamente e molto nelle ipotoniche.

Nelle soluzioni di peptone infine, tanto il fegato, quanto il rene, aumentano in peso qualunque sia il titolo della soluzione adoperata.

Comparativamente dunque il rene ed il fegato, pur presentando, ognuno per sè, analogo comportamento nelle varie specie d'animali adoperati, presentano un diverso comportamento il quale, come abbiamo veduto, è specialmente sensibile rispetto alle soluzioni di NaCl e di glucosio. Vedremo

poi come l'esame istologico dei pezzi così trattati ci dia ragione del descritto comportamento.

Prima però di riferire questo esame istologico è doveroso il ricordare come ricerche di questa natura non siano assolutamente nuove, ma come, per altri scopi diversi dall'istologico, fossero state già da tempo istituite.

Come ricorda *Chanoz* (2) i primi ad occuparsene furono i botanici e più specialmente *De Vriez* (3) che già nel 1883 studiò il comportamento della pressione osmotica nelle cellule vegetali. Egli vide già allora, come nelle cellule vegetali vive, la membrana di cellulosa è permeabile all'acqua ed alle sostanze saline e zuccherine disciolte nel protoplasma cellulare, mentre lo strato esterno del protoplasma cellulare stesso è quasi impermeabile, ma diventa permeabile quando la cellula sia morta.

Questa constazione ha per noi grande importanza dal lato istopatologico, perchè nei varî processi patologici che colpiscono i tessuti, avvengono frequentemente delle mortificazioni cellulari e in questi elementi morti e sottoposti all'azione dei liquidi ambienti, avvengono dei fenomeni osmotici che potremo quindi agevolmente assomigliare a quelli che sperimentalmente possiamo determinare sopra elementi staccati dall'organismo e quindi morti.

De Vriez dimostrò come immergendo una pianta staccata in una soluzione d'acqua pura, la pianta avvizzita riprende rapidamente il suo turgore, e questo avviene anche quando sia immersa in una soluzione debolmente salina.

In una soluzione invece fortemente salina si affloscia e si inclina.

Nel primo caso gli elementi cellulari si presentano turgidi e pieni di succo, perchè attraverso la permeabile parete di cellulosio si stabilisce una fortissima corrente d'acqua che dal liquido ipotonico esterno si dirige verso le ipertoniche soluzioni saline e zuccherine del protoplasma cellulare, per stabilire l'equilibrio nella pressione osmotica.

Nel secondo caso gli elementi sono afflosciati, il protoplasma si retrae al centro della cellula abbandonando la pa-

rete di cellulosio troppo grande per lui; si ha cioè un vero processo di plasmolisi e questo per la forte corrente che dalla massa cellulare, ipotonica rispetto al liquido ambiente, si viene istituendo verso l'esterno.

Dopo queste esperienze di *De Vriez* ne seguirono molte altre (*Massart* (4), *Tammann* (5), *Wladimiroff* (6), *Tswett* (7), *Krabbe* (8) ecc. ecc.) colle quali si vennero a conoscere e fissare le leggi che regolano questi scambi osmotici.

Questi stessi fenomeni, il fatto stesso della plasmolisi riscontrati nei tessuti vegetali, si riscontrarono poi subito nei tessuti animali (*Dastre* (9), *Hamburger* (10), *Griins* (11), *Donder* et *Hamburger* (12), e si vide come qui in rapporto alla maggior complessità di struttura e di funzione i fenomeni fossero molto più complessi e difficili a valutare.

Anche qui gli elementi morti sono molto più permeabili degli elementi vivi. Le ricerche più numerose e più estese a questo riguardo furono fatte sul sangue che si presta benissimo a queste osservazioni per la rapida diffusione di emoglobina che si manifesta quando si facciano agire soluzioni ipotoniche, diffusione e dissolvimento dell'emoglobina che da *Hamburger* fu preso come fenomeno limite, da sostituirsi all'altro, considerato da *De Vriez* per il mondo vegetale, dello scollamento del protoplasma dalla membrama vegetale.

Le ricerche di *Hamburger* furono fatte anche sopra altri elementi cellullari di origine e di significato diverso, eppure i suoi sisultati furono assolutamente eguali a quelli del suo predecessore. Anch'egli (13) come ricorda *Nolf* (14) trovò che le sostanze adoperate si mostravano attive, non in ragione delle loro proprietè chimiche, ma in ragione della loro concentrazione molecolare, confermando così luminosamente in fisiologia animale i risultati ottenuti in botanica e dimostrando la grande importanza dei fenomeni osmotici in biologia.

Ma in queste ricerche si badò sempre, più alla determinazione delle modalità fisico-chimiche che regolano questi fenomeni, che alle lesioni istologiche che nei singoli elementi si venivano istituendo.

Si potè così tra l'altro dimostrare come nei liquidi albuminosi siano i sali che contribuiscono quasi assolutamente alla pressione osmotica mentre le proteine, tranne le peptonizzate, non vi contribuiscono o quasi.

* * *

L'esame istologico dei pezzi da noi esaminati e presi da tessuti vari (polmone, rene, fegato, ecc.) immersi per varia quantità di tempo in soluzioni variamente titolate di NaCl, di glucosio, di peptone, e nell'acqua stessa, ci fece conoscere più intimamente le lesioni dovute allo squilibrio osmotico da noi determinato nei tessuti. In linea generale ed anticipando le conclusioni che dai singoli esami si possono trarre, noi diciamo subito come le lesioni più gravi si determinino colle soluzioni ipertoniche e siano direttamente proporzionate al grado di concentrazione molecolare della soluzione stessa, ed alla durata della immersione. Così le lesioni che sono manifeste ed evidentissime dopo un'ora di immersione nella soluzione ipertonica di NaCl al 15 $^0/_0$, lo sono nello stesso grado e nella stessa intensità dopo due ore di 10 $^0/_0$, dopo 4-8 ore di 5, di 3 $^0/_0$ ecc. Da questo ne viene che le prime fasi di queste lesioni cellulari sono specialmente evidenti nei pezzi immersi per poco tempo nelle soluzioni debolmente ipertoniche, mentre non si osservano già più dopo poco tempo di immersione nelle soluzioni fortemente ipertoniche, mentre in queste invece osserviamo le ultime fasi di sviluppo delle lesioni cellulari stesse.

Nelle soluzioni isotoniche queste lesioni mancano, nelle ipotoniche cambiano completamente di natura, dimostrandosi pur sempre direttamente proporzionali e al tempo dell'immersione e alla ipotonicità della soluzione, tantochè acquistano il massimo di evidenza nelle prolungate immersioni in acqua pura.

È utile aggiungere ancora come le prolungate immersioni al di là delle 24 ore, per la imbibizione diffusa intercellulare che si stabilisce, per la dissociazione meccanica degli

elementi stessi e le troppo avanzate lesioni intracellulari rendono le sezioni difficilmente colorabili e quindi non atte all'osservazione.

Esame istologico. — Per fissare i tessuti da me esaminati, io ho adoperato a preferenza il liquido di *Foà* (sublimato al 2 °/₀ nel liquido di *Müller*) o il liquido di *Hermann*. Per la colorazione adoperai la nota miscela di *Foà* (ematossilina albuminata e saffranina) colla successiva colorazione coll'orange, o le comuni e note semplici colorazioni nucleari e protoplasmatiche.

L'alcool, come fissativo, male si presta allo studio di queste lesioni e perciò dopo poche prove lo abbandonai.

Non feci uso delle colorazioni con fucsina, verde iodio, violetto di genziana, ecc., perchè per quanto diano delle facili differenziazioni cromatiche, difficilmente queste (almeno coi fissativi da me adoperati) si dimostrano specifiche o resistono ad una prolungata decolorazione.

Presentando poi le lesioni degli elementi cellulari dei vari organi da me esaminati, dopo il trattamento ricordato, una grande uniformità sia nella qualità ed intensità, sia nel loro svolgimento cronologico, ne riferirò ora sinteticamente, senza soffermarmi alla minuta descrizione di ogni singolo caso.

Nelle *soluzioni ipertoniche* la parte primitivamente e più gravemente lesa è il protoplasma cellulare, il nucleo lo è sempre secondariamente.

Il protoplasma risente subito delle mutate condizioni di ambiente e attraverso la membrana cellulare avvolgente, se questa esiste, o direttamente, se questa non esiste, si stabiliscono delle correnti osmotiche che tendono a stabilire l'equilibrio tra protoplasma cellulare e liquido circostante, correnti che conducono ad una sottrazione di acqua dal protoplasma, il quale perde così il proprio aspetto normale, e facilmente si raggrinza e si fa granuloso.

Leso il protoplasma, mutato il suo stato chimico, tolto l'equilibrio osmotico tra nucleo e protoplasma avvolgente, anche il nucleo viene a risentire del nuovo stato di cose e viene a risentire dell'ipertonicità del liquido ambiente ed avviene anche una sottrazione di liquido dal suo interno, e non solo questo, ma anche una vera e propria disintegrazione dei suoi costituenti, perchè, come vedremo, alcune delle sue parti sono solubili nelle soluzioni fortemente saline.

Da quanto abbiamo detto si comprende come le lesioni protoplasmatiche possano variare di grado, da una semplice trasformazione granulare del protoplasma (che si rende meno facilmente tingibile) con persistenza della forma cellulare (quando la soluzione sia debole o pur essendo forte abbia agito per poco tempo), ad una distribuzione quasi

completa, col permanere talora di uno scarso detrito amorfo granulare attorno al nucleo (come vedremo pure profondamente deformato) o colla scomparsa completa del protoplasma (quando la soluzione sia stata molto concentrata ed abbia agito per un certo tempo). (Tav. I, fig. 1).

Nel nucleo la cronologia delle deformazioni si segue con facilità adoperando delle soluzioni saline poco concentrate e che agiscano per un certo tempo.

In questi casi si vede che la parte primitivamente lesa è la periferica, la quale viene a presentare tanti vacuoli dapprima piccoli (che formano come una coroncina di spazi chiari alla parte periferica del nucleo ancora differenziabile nei suoi costituenti alla parte centrale), poi più grandi tanto da produrre nell'insieme l'immagine di una margherita. (Tav. I, fig. 1 a).

Questi vacuoli infatti deformano rendendo leggermente ondulato il contorno del nucleo, e sono separati da sottili filamenti raggianti.

A questo punto la massa centrale del nucleo è solo diffusamente colorabile — o presenta tutt'al più delle zone concentriche di varia tonalità cromatica a forma di coccarda — e il nucleolo non è sempre nettamente discernibile. Avanzando il processo ancora, la massa centrale si fa sempre più piccola e scura, i filamenti raggianti più rari e più irregolarmente disposti fino a che si ha nell'insieme un aspetto aracniforme. (Tav. I, fig. 1 c, d).

Poi la massa centrale si disgrega e il detrito granulare o resta al centro o si dispone eccentricamente disseminato alla periferia, tanto che nell'insieme si ha una vera formazione cistica. (Tav. I, fig. 1 g, h).

Molte volte la massa centrale (che verosimilmente rappresenta il nucleolo) è solo colorabile coi colori protoplasmatici (orange, eosina) e nelle cisti oltre a questa si scorgono solo piccoli granuli amorfi variamente disseminati.

Queste successive trasformazioni nucleari sono accompagnate anche da un graduale aumento in volume del nucleo il quale così quando ha raggiunta la completa trasformazione cistica, è due o tre volte più grande del normale.

Altre volte il nucleo reagisce diversamente. La prima rarefazione, il primo segno della degenerazione vacuolare interessa il nucleolo che si rigonfia o si scolora, o il tratto immediatamente perinucleare, che forma così una zona completamente scolorata attorno al nucleolo stesso. Altre volte ancora il nucleo in totalità assume un aspetto areolare, e le areole sono completamente scolorate o imperfettamenle colorate. La ragione vera di una o dell'altra di queste formazioni non è ben chiara e si deve presupporre dipenda da uno stato particolare del nucleo al momento dell'esperimento perchè non si possono a volontà riprodurre, anche osservando attentamente e riproducendo le stesse condizioni nelle quali si sono primitivamente prodotte.

Questi vari prodotti di degenerazione vacuolare si trovano solo e sempre nelle cellule che presentano già una alterazione nel loro protoplasma, e questo per la ragione alla quale abbiamo già accennato. Quando si formino poi, per la lenta azione continuata di soluzioni debolmente ipertoniche, possono giungere ai gradi più elevati, senza che il contorno cellulare sia completamente scomparso. Quando invece le soluzioni siano fortemente ipertoniche, la massa protoplasmatica è rapidamente disfatta e le forme degenerative (che rapidamente si fanno cistiche) si trovano anche libere nel tessuto o addossate ad altri elementi cellulari. (Tav. I, fig. 2).

Le descritte lesioni protoplasmatiche e nucleari sono evidenti e facili ad ottenersi nel fegato. Le cellule epatiche sono le prime a dimostrarle, e dimostrano quindi di opporre una debole resistenza allo squilibrio osmostico.

Nelle cellule epiteliali dei canalicoli biliari sono più lente a comparire ed a più lenta evoluzione. Mentre però nelle cellule epatiche si iniziano irregolarmente, tantochè nei primi momenti solo poche ed isolate si presentano alterate, nelle cellule epiteliali biliari, si iniziano contemporaneamente, sicchè noi le vediamo pressochè allo stesso stadio, in tutti gli elementi epiteliali di rivestimento che si trovano nei vasi biliari veduti in sezione trasversale. Nel rene, gli epiteli canalicolari facilmente e rapidamente presentano le ricordate lesioni degenerative, ed anche qui si iniziano e si svolgono simultaneamente nella sezione trasversa che cade sotto alla nostra osservazione. Questo fatto probabilmente dipende da che nell'insieme dei tubi il liquido ipertonico dell'ambiente facilmente si insinua per capillarità e può agire simultaneamente sugli elementi cellulari coi quali viene ad immediato contatto. (Tav. I, fig. 4). In un periodo successivo, si osservano degenerazioni vacuolari anche negli elementi endoteliali dei capillari glomerulari.

Nell'intestino si ha anche una rapida e diffusa degenerazione vacuolare dell'epitelio, e in questo le formazioni cistiche assumono un cospicuo volume.

Nel polmone sono specialmente le grosse cellule degli epiteli alveolari che si presentano alterate passando rapidamente allo stato cistico. (Tav. I, fig. 3).

Gli epiteli bronchiali sono più resistenti e solo tardivamente si presentano alterati.

In generale dunque possiamo dire che gli elementi epiteliali sono più sensibili degli endoteliali. Gli altri elementi, connettivali muscolari, nervosi ecc. ecc. sono molto più resistenti e più che una vera e propria degenerazione vacuolare con trasformazione cistica, presentano una diminuita o manchevole colorabilità sotto l'azione prolungata di soluzioni molto concentrate (15-20 % 24-48 ore).

Facendo agire invece le soluzioni ipotoniche, dal 0,60 % giù, giù

fino ad arrivare all'acqua pura, noi troviamo delle lesioni sensibilmente diverse. La massa protoplasmatica cellulare non si disgrega più, si rigonfia, e noi troviamo degli elementi cellulari turgidi, a contorni ben netti che vengono a restringere i canali o le cavità alle quali più elementi epiteliali facciano da rivestimento.

La massa protoplasmatica assume un aspetto areolare distinto, che molte volte non è che l'esagerazione di uno stato areolare che preesiste e che in condizioni normali o è invisibile o è solo difficilmente discernibile. Nel fegato questa lesione è specialmente evidente ed interessante ad osservarsi, e ci dimostra in modo schematico le strutture ben note della cellula epatica e ci dà una riprova della esistenza di una vera membrana avvolgente dalla quale si dipartono tanti sepimenti a raggiungere il nucleo. Con questo metodo si vede anche come nelle cellule epatiche esista sempre un vacuolo o due più ampi in tutta prossimità del nucleo. (Tav. II, fig. 2).

Mentre il protoplasma si rigonfia il nucleo si retrae, il reticolo cromatico si rigonfia, perde i propri contorni, si fa meno evidente e il nucleolo scompare e ne risulta una massa omogenea uniformemente ed intensamente colorabile.

Lo stesso vediamo avvenire nelle cellule epiteliali del polmone, del rene, dell' intestino, ecc., ecc.

Nelle soluzioni isotoniche infine, non si hanno lesioni sensibili nelle prime ore d'immersione, compaiono solo delle lesioni quando l'immersione sia prolungata per lungo tempo (due o tre giorni) e si osserva allora una diminuita colorabilità di tutti gli elementi i quali presentano i loro contorni indecisi e si presentano dissociati meccanicamente dall'infiltrazione di liquido che viene ad imbevere il tessuto.

Queste lesioni secondarie sono poi tanto più sensibili e si sovrappongono ed impediscono ogni ulteriore valutazione delle lesioni cellulari precedentemente descritte, quando si prolunghi l'immersione nelle soluzioni ipo- ed ipertoniche.

* * *

Le lesioni da noi ora descritte sono dunque essenzialmente diverse a seconda che dipendano dall'azione di un liquido ipertonico o di un liquido ipotonico.

Nel primo caso si ha una rapida sottrazione d'acqua degli elementi cellulari (i tessuti infatti diminuiscono in peso), sottrazione che sorpassa la quantità abbastanza rilevante che gli elementi cellulari stessi possono sopportare senza perdere la loro vitalità; il loro protoplasma per la perdita di

quest'acqua e per l'azione dei sali che diffondono, si fa granuloso e la membrana cellulare viene distrutta. Il liquido ipertonico viene così ad agire direttamente sul nucleo, i componenti del quale reagiscono diversamente di fronte alla soluzione fortemente salina. Il nucleolo e la membrana nucleare, composti secondo l' analisi di *Kölliker* (12), il primo di pirenina, la seconda di anfipirenina, sostanze perfettamente insolubili nelle soluzioni saline, permangono, mentre i filamenti nucleari formati di cromatina, parte tingibile, e linina, parte non tingibile, si dissolvono per l' azione appunto rigonfiante e dissolvente delle soluzioni concentrate di NaCl.

Ma il processo di dissolvimento nucleare varia sensibilmente d'aspetto a seconda che la soluzione salina sia molto concentrata ed agisca quindi rapidamente, oppure sia meno concentrata ed agisca lentamente.

In quest' ultimo caso i vacuoli non cominciano direttamente dalla periferia, ma piuttosto dal centro. La struttura nucleare si va facendo sempre meno distinta, il reticolo di cromatina, i granuli cromatici si rigonfiano, e il nucleo appare come una massa quasi omogeneamente colorata, nella quale si veggono formarsi a poco a poco degli spazi chiari.

Si ha un aspetto assolutamente simile a quello descritto da *Trambusti* (15) in fegati patologici di *Spelerpes* e da questo autore riferiti ad un semplice processo degenerativo vacuolare, probabilmente di natura idropica, non certamente parassitaria. E molto probabilmente, come osservò già *Trambusti* (15), e come le mie osservazioni credo ora confermino, anche alcune formazioni endonucleari, descritte da *Steinhaus* (16), nell'epitelio intestinale, da *Podwisotsky* (17) e da *Levine* (18) nelle cellule epatiche sono piuttosto da riferire a questa causa che a vere e proprie forme parassitarie.

Per l'azione invece delle soluzioni ipotoniche, il liquido acquoso che attraversa la membrana cellulare si infiltra nelle fini areole delimitate dal reticolo protoplasmatico, compaiono anche talora grossi vacuoli ed il nucleo si raggrinza, impicciolisce e si colora più intensamente e più diffusamente.

Con queste interpretazioni ci possiamo noi ora rendere

ragione di lesioni cellulari che primitivamente si istituiscano in vita? Io credo di sì, perchè è troppo noto come anche normalmente avvengano nei tessuti mortificazioni cellulari e come queste si esagerino in determinate condizioni patologiche. Nulla dunque contrasta a che noi consideriamo queste cellule morte assolutamente analoghe nel loro comportamento a cellule staccate dall' organismo e possano quindi reagire agli squilibri osmotici nel modo da noi descritto.

Il fenomeno della morte le avvicina in tutti e due i casi, noi non abbiamo più la vera e propria molecola protoplasmatica, ma solo i prodotti stabili derivanti dal suo disfacimento.

Ma il semplice fatto della morte non basta a che nell' interno degli elementi cellulari compaiano le ricordate degenerazioni vacuolari, occorre sempre intervengano anche fattori ad alterare il chimismo del tessuto e più specialmente ad alterare l' equilibrio osmotico tra gli elementi cellulari e il loro ambiente.

E questo noi possiamo dimostrarlo e colla semplice osservazione di tessuti comunque mortificati e permanenti nell' organismo, e coll' esperimento.

Se noi infatti raccogliamo dal cadavere aree ischemiche o necrotiche da fatti embolici, aree di tessuti mortificati da compressione continuata o da contusione violenta, difficilmente noi potremo trovarci elementi cellulari presentanti degenerazioni vacuolari. In questi tessuti i succhi sono scarsi, per il circolo diminuito od obliterato, ma sono sempre i succhi normali dell' organismo che vi permangono e che in sè non hanno ragione per determinare uno squilibrio osmotico. E di questo io mi sono persuaso provocando sperimentalmente infarti nel rene di coniglio, colla legatura di un ramo dell'arteria emulgente e studiando a varia distanza di tempo il tessuto così mortificato. Nell' area ischemica e successivamente necrotica dell' infarto non osservai mai figure che mi dimostrassero una degenerazione vacuolare degli elementi.

Anche dal cadavere raccolsi e studiai tessuti necrotici

di varia origine e sempre la mia ricerca, di una degenerazione vacuolare degli elementi, fu negativa. Specialmente interessante sotto questo punto di vista mi fu un caso di contusione gravissima del fegato, nel quale la morte avvenne dopo qualche giorno dal traumatismo e nel quale nelle molteplici aree necrotiche del tessuto epatico e nelle quali gli elementi mortificati si trovavano in tutti gli stadi del loro dissolvimento e del loro assorbimento, mancavano assolutamente forme che ricordassero la degenerazione ricercata.

Coll' esperimento noi possiamo poi convincerci come la degenerazione vacuolare richieda una causa chimica che alla semplice mortificazione cellulare si aggiunga. Infatti se noi provochiamo (ed io l'ho fatto ripetutamente) nel modo ora ricordato degli infarti nei reni di un coniglio, e nelle aree ischemiche e successivamente necrotiche iniettiamo a varie riprese delle soluzioni saline ipertoniche, noi vediamo comparire tutte quelle forme di degenerazione vacuolare, delle quali stiamo ora trattando e che nel semplice infarto non si trovano mai.

Le migliori immagini si ottengono facendo le iniezioni di soluzione salina, dopo due o tre ore dalla legatura dell' arteria emulgente, e levando il rene al coniglio da 2 a 6 ore dopo questa iniezione. E similmente se in reni normali di coniglio, nei quali anche non si siano precedentemente praticati degli infarti, noi facciamo ripetute iniezioni di soluzioni fortemente ipertoniche, noi vediamo comparire negli elementi epiteliali le solite forme di degenerazione vacuolare assolutamente simili a quelle da noi prodotte e descritte nei tessuti immersi nelle soluzioni stesse. In questi casi le prime iniezioni (e queste devono essere abbondanti) agiscono in modo meccanico dissociando gli elementi cellulari, le successive li alterano per lo squilibrio osmotico, al quale gli elementi così staccati devono sottostare.

Il rene è l'organo che maggiormente si presta a queste ricerche, e fu quindi da me preferito agli altri organi. Alcune isolate esperienze però, che io ho fatto collo stesso procedimento tecnico nel fegato e nel polmone, mi hanno con-

dotto agli stessi risultati ed alle stesse conclusioni ed è quindi inutile ora il descriverle dettagliamente.

In un'altra serie di esperimenti io praticai degli innesti, nella cavità peritoneale di conigli, di piccoli pezzi di visceri freschi presi da altri conigli. Dopo vario tempo dall'operazione (da due ore ad un giorno) io iniettai nelle soluzioni saline ipertoniche nel peritoneo dei conigli così preparati.

Variai nella quantità e nel titolo delle soluzioni iniettate.

Dopo un tempo vario (da un'ora a dodici ore) levavo i pezzettini precedentemente iniettati. In questi io non riuscii mai a ritrovare delle manifeste figure di degenerazione vacuolare.

Molto probabilmente in questi casi nell'ampia sierosa peritoneale per i rapidi scambi osmotici tra il plasma sanguigno e le soluzioni saline iniettate, si veniva a stabilire rapidamente un equilibrio osmotico venendo così a mancare per gli elementi innestati le condizioni necessarie alla produzione della degenerazione vacuolare.

* * *

Le degenerazioni vacuolari da noi ottenute sperimentalmente in *vitro* e con speciali artifici anche in vita, nei tessuti dei comuni animali di esperimento, sono molto simili ad alcune formazioni endocellulari descritte nelle cellule epiteliali dei tumori maligni e da alcuni interpretate e ritenute come forme parassitarie. Sarebbe ora troppo lungo il ricordare tutte queste forme descritte e far cenno di tutti gli autori che se ne occuparono e si farebbe forse opera vana, essendo questa una questione troppo vitale e troppo contrastata perchè non sia universalmente nota, almeno nelle sue linee principali (1). Sono specialmente le forme cistiche ad uno o due corpi piccoli centrali, le forme a grosso nucleo centrale con prolungamenti radiantisi a dare nell'insieme l'aspetto di una margherita, che presentano più spiccata questa somiglianza che non è solo di forma, ma di volume e di proprietà cromatiche istochimiche.

A nessuna delle forme parassitarie invocate (coccidi, protozoi, ecc.) si avvicinano tanto queste immagini, quanto quelle da noi ottenute e descritte.

Altre forme invece, e sono specialmente le più piccole, o quelle a doppio contorno, o quelle ad ammassi di granuli minuti come zooglee, non trovano affatto riscontro nelle degenerazioni delle quali stiamo trattando e devono quindi in altro modo essere interpretate.

Però anche tra le forme da me ottenute e queste assolutamente simili degli epiteliomi maligni esiste una differenza ch'è utile il ricordare. Nei tessuti da noi alterati queste forme sono sempre extracellulari mentre nei tumori maligni sono prevalentemente endocellulari. Ma questa differenza è più apparente che reale. Nella produzione sperimentale di queste forme, queste si producono per un puro fatto fisico chimico senza compartecipazione attiva degli elementi che sono morti; nei tumori maligni queste forme appena prodotte (e che rappresentano forme morte) vengono rapidamente inglobate per attività fagocitica dagli elementi vivi del tessuto.

Ammessa questa somiglianza noi ci domandiamo: a quali cause dobbiamo noi riferire lo squilibrio osmotico nei tessuti neoplastici necessario a produrre queste degenerazioni vacuolari?

Rispondiamo: verosimilmente a prodotti tossici che dovremmo ritenere come autoctoni (cioè di derivazione cellulare), quando la teoria parassitaria del cancro fosse sicuramente dimostrata non vera, che riteniamo invece oggi come prodotti parassitari, giacchè per osservazioni epidemiologiche, per deduzioni cliniche e sperimentali la teoria parassitaria è oggi quella che appare più probabile.

E che prodotti tossici di questa natura possano essere prodotti da causa parassitaria lo possiamo sostenere per analogia, giacchè è ben noto e dimostrato, come speciali parassiti (colera, difterite, tifo, tubercolosi ecc.) secernono sostanze le quali, a differenza delle altre, favoriscono l'azione citolitica del plasma dei tessuti sopra i nuclei morti. Nulla si oppone a che anche i supposti parassiti del cancro (qualunque essi

siano) elaborino queste sostanze ed all'azione di queste siano dovute le lesioni cellulari descritte.

Negli individui cancerosi poi questi tossici avrebbero anche un'azione distruttiva sugli elementi corpuscolari del sangue, e la prova l'abbiamo nella intensa emolisi che si ha sempre negli individui con neoplasmi maligni e che conduce alle ben note e gravi anemie.

Aprioristicamente si può poi anche immaginare che le cellule neoplastiche per la loro disordinata formazione, per la loro rapida evoluzione, ci rappresentino degli elementi poco resistenti, più atti quindi a soggiacere alle ricordate alterazioni degenerative da squilibrio osmotico.

E a compimento di questo studio era interessante il dimostrarlo, per togliere così questa induzione dal campo puramente ipotetico.

Non potendo naturalmente, fare degli esperimenti sull'uomo, ho dovuto accontentarmi di farli sopra pezzi di tumore, consegnatimi dal chirurgo appena staccati dall'organismo e immediatamente immersi in soluzioni saline variamente titolate. Ho esaminato così vari tumori (cancri ed epitelio pavimentoso ed epitelio cilindrico, verruche, papillomi, tumori adenomatosi, ecc.) e in queste ricerche mi sono attenuto alla precisa tecnica da me ricordata nella descrizione dei primi esperimenti che mi guidarono a questo studio. Di ogni tumore raccolsi e fissai dei pezzetti freschi (non trattati colle soluzioni saline e che mi dovevano servire di controllo).

Da queste ricerche ho potuto dimostrare come gli epiteli atipici si mostrino molto poco resistenti di fronte alle soluzioni ipertoniche nelle quali vengono immersi, e così nei pezzi di tumore studiati si ha una più rapida comparsa ed una più estesa diffusione delle forme degenerative vacuolari di quanto si veda avvenire in tessuti normali contenenti elementi epiteliali.

Alcuni tumori che allo stato fresco si dimostrano privi delle ricordate forme degenerative, ne presentano dopo le ricordate immersioni, e si hanno così dei preparati istologici

che riproducono esattamente le immagini che si hanno nei tumori che spontaneamente le posseggono.

Dopo immersioni prolungate e dopo l'azione di forti soluzioni ipertoniche quasi tutti i nuclei degli elementi epiteliali si presentano degenerati.

Confrontando poi la resistenza dei varî tumori maligni, a seconda della natura del loro epitelio, abbiamo potuto vedere come la più rapida e diffusa comparsa di queste forme degenerative si abbia nei cancri ad epitelio pavimentoso e volendone ricercare la ragione noi la troviamo forse negli abbondanti spazi interciliari che permettono al liquido ipertonico di insinuarsi tra gli elementi facendo sentire su questi la propria azione.

Le forme degenerative così ottenute, lo ricordiamo ancora una volta, hanno la stessa affinità cromatica per l'ematossilina, dimostrata da *Foà*, per certe inclusioni cellulari negli epiteliomi maligni, e si tingono quindi elettivamente in azzurro coll'ematossilina quando a colorare il tessuto si adoperò una soluzione allungata di ematossilina e di safranina.

* * *

Coll'avere però avvicinate alcune delle forme endo-cellulari dei tumori epiteliali maligni, alle forme degenerative dipendenti da squilibrio osmotico, e l'aver presupposta una causa parassitaria che possa nei tessuti istituire lo stesso squilibrio osmotico, non deve far ritenere che noi vogliamo per questo entrare nella controversa questione della eziologia del cancro.

Noi lasciamo la questione impregiudicata. Ci basti di aver ora richiamata l'attenzione sulla più sicura interpretazione di alcune forme degenerative che si possono trovare nei tessuti e specialmente nei tumori epiteliali maligni, rendendo così più ristretto il campo e più facile lo studio e l'interpretazione di altre formazioni endo- od extranucleari, endo- od extracellulari, che sono ancora di natura non ben determinabile.

Il trovare infine, come ben sappiamo, molti tumori maligni assolutamente privi di inclusioni cellulari (comunque poi queste si vogliano o si possano interpretare) ci rende sempre più persuasi che la causa di questi tumori non sia unica e che come oggi già da alcuni si presuppone, si possa presto addivenire ad una classificazione, che come si fece già per i granulomi, li divida a seconda della causa specifica che li determina.

* * *

CONCLUSIONI. — *Se le leggi fisico-chimiche attualmente conosciute e risguardanti l'osmosi, non ci spiegano ancora tutti i fenomeni vitali e specialmente quelli che si riferiscono all'assorbimento ed alla secrezione cellulare, ci spiegano invece alcuni di quelli che avvengono negli elementi cellulari nei quali la vita sia fortemente diminuita o spenta.*

Queste leggi ci danno ragione di alcune lesioni cellulari protoplasmatiche o nucleari, oggi classificate tra le degenerazioni vacuolari, a causa poco nota, e che si istituiscono in molteplici condizioni patologiche nei tessuti.

La dimostrazione del precedente asserto è data dalla riproduzione sperimentale che si può ottenere di queste forme degenerative:

I. — *Quando si prendano dei tessuti freschi di un animale e si immergano per vario tempo in soluzioni saline ipertoniche.*

II. — *Quando si iniettino ripetutamente queste soluzioni in un tessuto sano e vivente.*

III. — *Quando si iniettino queste soluzioni nell'animale vivo in tessuti preventivamente mortificati (infarti renali* ecc.).

IV. — *Quando si immergano tessuti freschi composti di elementi cellulari disordinatamente formati od a rapida evoluzione (tumori) nelle soluzioni saline stesse.*

Per gli scambi osmotici che avvengono sia primitivamente, tra il protoplasma ed il liquido ambiente, sia secondariamente tra il protoplasma alterato, o per la scomparsa di questo, direttamente tra il liquido ambiente ed il nucleo, si ottengono molte delle forme conosciute di degenerazione vacuolare del protoplasma e dei nuclei, che da taluni sono ancora interpretate come parassitarie.

Non tutti gli organi e specialmente non tutti gli elementi reagiscono allo stesso modo e colla stessa intensità allo squilibrio osmotico sperimentale, ma si presentano specialmente sensibili a questa azione gli elementi epiteliali.

La somiglianza che all'esame istologico si rileva tra l'immagine di queste lesioni sperimentali con altre assolutamente simili che si trovano in tessuti patologicamente alterati, ci fanno credere che anche in questi tessuti le stesse lesioni si debbano alla stessa causa riferire.

Lo squilibrio osmotico in questi tessuti verosimilmente è in rapporto alla presenza negli interstizi cellulari di tossici di produzione parassitaria o fors' anche autoctona, di elevata concentrazione molecolare. Nel caso speciale dei tumori epiteliali maligni questi tossici non solo hanno questa azione citolitica presupposta, ma anche una intensa azione emolitica che è ben conosciuta e dimostrata.

L'unica differenza sensibile tra le lesioni cellulari sperimentalmente da noi ottenute in vitro, *ed altre simili reperibili nei tessuti è questa, che nel primo caso i prodotti del disfacimento cellulare o nucleare sono liberi, mentre nel secondo caso sono prevalentemente endocellulari.*

Questa differenza è semplicemente apparente ed è in rapporto al processo fagocitario, attivo negli elementi vivi specialmente se neoformati, e che manca necessariamente per la cessata vitalità, negli elementi staccati dall' organismo.

L'interpretazione che con queste vedute si dà di alcune delle forme endocellulari fino ad ora ritenute come parassitarie, specialmente nei tumori epiteliali maligni, non infirma e non nega la teoria parassitaria stessa, e perchè molte forme descritte per parassitarie non si possono sperimentalmente ottenere, nè colle semplici leggi dell' osmosi o delle fagocitosi interpretare, e perchè la probabile presenza di liquidi fortemente ipertonici nei tessuti ci fa ritenere quelli siano da speciali parassiti elaborati.

Con l'interpretazione dunque, desunta dai fatti osservati, che noi possiamo dare oggi con assoluta certezza, di alcune e ben determinate formazioni endocellulari dei neoplasmi maligni, fino ad ora di origine e di significato oscuro o controverso, resterà sem-

pre più ristretto il campo delle altre che a questa interpretazione si sottraggono e ne sarà più agevole lo studio e più facile la classificazione.

Nota. — Durante tutto il tempo nel quale mi sono occupato colle sopradescritte osservazioni, ho accuratamente raccolti e studiati molti tumori che dal chirurgo o dal tavolo anatomico mi venivano offerti. Ho potuto così studiare almeno cinquanta casi di tumori maligni e nel loro studio ho posto attenzione in modo speciale alla ricerca ed alla dimostrazione di quelle formazioni endocellulari ch'io credo aver dimostrato in rapporto a degenerazioni vacuolari, ed alle altre forme diverse da queste, che dai più sono ritenute per parassitarie.

Da questo studio comparativo ho potuto convincermi come in alcuni tumori esistano le une e manchino le altre, in altri coesistano in vario rapporto le due forme insieme, in altri ancora manchino tutte e due.

I tumori che colla massima frequenza e la massima intensità presentano le degenerazioni vacuolari sono quelli derivanti dagli svariati epitelii nell'apparato digerente ed in modo precipuo quelli derivanti dal pancreas. Questi presentano però anche insieme una grande quantità di forme verosimilmente parassitarie e generalmente dimostrano di avere una grande infettività per le numerose metastasi e per la facile ed estesa diffusione per *seminium* sulla sierosa peritoneale. Forse nel pancreas esistono condizioni chimiche che facilitano l'attecchimento e lo sviluppo nel supposto parassita nel cancro, certo nel pancreas esistono condizioni chimiche che determinano lo squilibro osmotico necessario alla produzione delle degenerazioni vacuolari.

Nella massima parte ancora di questi casi studiati, le forme degenerative vacuolari sono da riferire a quelle determinate sperimentalmente da soluzioni ipertoniche, solo raramente si possono riferire a quelle determinate da soluzioni ipotoniche. In un caso da me osservato di cancro ad epitelio cilindrico, originatosi primitivamente da un'isola di epitelio cilindrico eterotopico sulla mucosa dell'esofago il protoplasma cellulare si presentava distintamente areolare con raggrinzamento ed ipercromatosi dei nuclei. Nessuna forma era visibile di inclusione cellulare. Anche nei nodi metastatici al polmone ed al fegato, era dimostrabile lo stesso tipo di degenerazione vacuolare.

Dato il grande numero di tumori maligni che si possono sezionare e raccogliere a Parma (dove i tumori maligni sono insolitamente frequenti e verosimilmente d'origine dietetica, per essere nella massima parte dei casi localizzati all'apparato digerente), io mi riserbo di continuare in questo studio comparativo, che per le controverse interpretazioni alle quali può ancora dar luogo, mi pare degno di tutto il nostro interesse.

Indice dei lavori citati.

1. Lustig, Trattato di Patologia generale, 1901. Soc. Editrice Libraria.
2. Chanoz, Considérations sur la pression osmotique. (Lyon-Bey, 1899).
3. De-Vriez, Comptes rendus dell'Acad. de Sciences, 1883.
— Osmotische Versuche mit lebenden Membranen. (Zeitsch. f. Physic. Chemie, II, pag. 414 e 440).
— Isotonische coefficienten einiger Salze. (Zeits. f. Physic. Chemie, III, pag. 103).
4. Massart, Plasmolyse. (Revue génér. d. sc., 1891).
5. Tammann, Bemerkungen zu den Versuchen von Nasse über die Erhaltung der Reizbarkeit von Froschmuskeln in Salzlaesungen. (Arch. f. die ges. Phys., 301, 1891: Zeit. f. Phys. Chemie, VIII, pag. 685).
6. Wladimiroff, Ueber das Versuchen bewegleicher Bakterien in Loesungen von Neutralsalzen. (Arch. f. Hygiene, 89, 1891).
7. Tswett, Etudes de physiologie cellulaire, t. II, 1896.
8. Krabbe, Ueber den Einfluss der temperatur auf die osmotischen Processe lebender Zellen. (Jaresb. wisensch. Bd., XXIX, pag. 441, 1896).
9. Dastre, Isotonie et resistance au laquage du sang. (Soc. de biol., pag. 146, 1898).
10. Hamburger, Isotonie des globules rouges. (Rev. gén. de Sciences, 1898).
— Determination de la tension osmotique des liquides albumineuses. (Revue de Méd., 1895).
11. Grijns, Ueber den Einfluss gelvester stoffe auf die roten Blutzellen in Verbindung mit den Ereteinungen der Osmose und Diffusion. Arch. f. die ges. Phys., LXVIII, pag. 86-118, 1896).
12. Donders et Hamburger, On der zolkingen gedean in bet physiolcalisch Laboratorium der Utreschtische Hoogeschool, IX, 26.
13. Hamburger, Ueber den Einfluss chemischer Verbindungen auf Blutkörp. in Zusammenchang mit ihren Moleculargemichten. (Arch. f. Phys. de Du Bois Raymond, 1886).
— Ueber die durch Salz und Bohrzucker Lösungen bewirkten Veränderungen Blutkorperchen. (Arch. f. Phys., 1887).
— Die Permeal. der roth Blut. in Zusammenhang mit den isotonischen Coefficienten. (Zeitsch. f. Biol., 1890).
— Centrblatt. f. Phys., 1893, pag. 161-656, 758.
14. Wolf, Globulolyse et pression osmotique. (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1900, n. 7).
15. Trambusti, Contributo allo studio della fisiologia della cellula epatica. Ricerche fatte nel Labor. di Anat. Norm. di Roma ed in altri laboratori biologici, 1896, Vol. V, fasc. 2°, p. 81-119.

16. STHEINBAUS, Centrbl. allg. Path., 1891.
17. PODWISOZKY, Phatol. générale, 1891.
18. LEWINE, Contrib. à la pathol. des cell. hépatiques. (Arch. Sc. Biol., St. Petersburg, T. I, 1892).
19. KÖLLIKER, Zeitsch. für wissenschaftt Zoologie, Bd. XLII und Bd. XLIV, 1886.

Spiegazione delle figure.

TAVOLA I.

FIGURA 1ª. — *a, b, c, d*: varie forme di degenerazione vacuolare del nucleo in cellule di tessuto epatico immerse in soluzioni ipertoniche di NaCl. Il contorno del protoplasma cellulare è ancora discernibile, ma il protoplasma si va disfacendo. — *e, f*: forme di degenerazione vacuolare, con scarsi residui di protoplasma granulare attorno al nucleo. — *g*: Trasformazione cistica di un nucleo con scomparsa completa della massa protoplasmatica cellulare. — *h*: Parecchi nuclei in trasformazione cistica, rappruppati per scomparsa del rispettivo protoplasma cellulare.

FIGURA 2ª. — Veduta d'insieme di un tratto di parenchima epatico in avanzata degenerazione vacuolare sperimentale.

FIGURA 3ª. — Veduta d'insieme di un tratto di parenchima polmonare, con degenerazione vacuolare sperimentale degli epiteli alveolari.

FIGURA 4ª. — Canalicoli contorti in avanzata degenerazione vacuolare dei propri epiteli. È scomparso il limite tra i vari elementi cellulari.

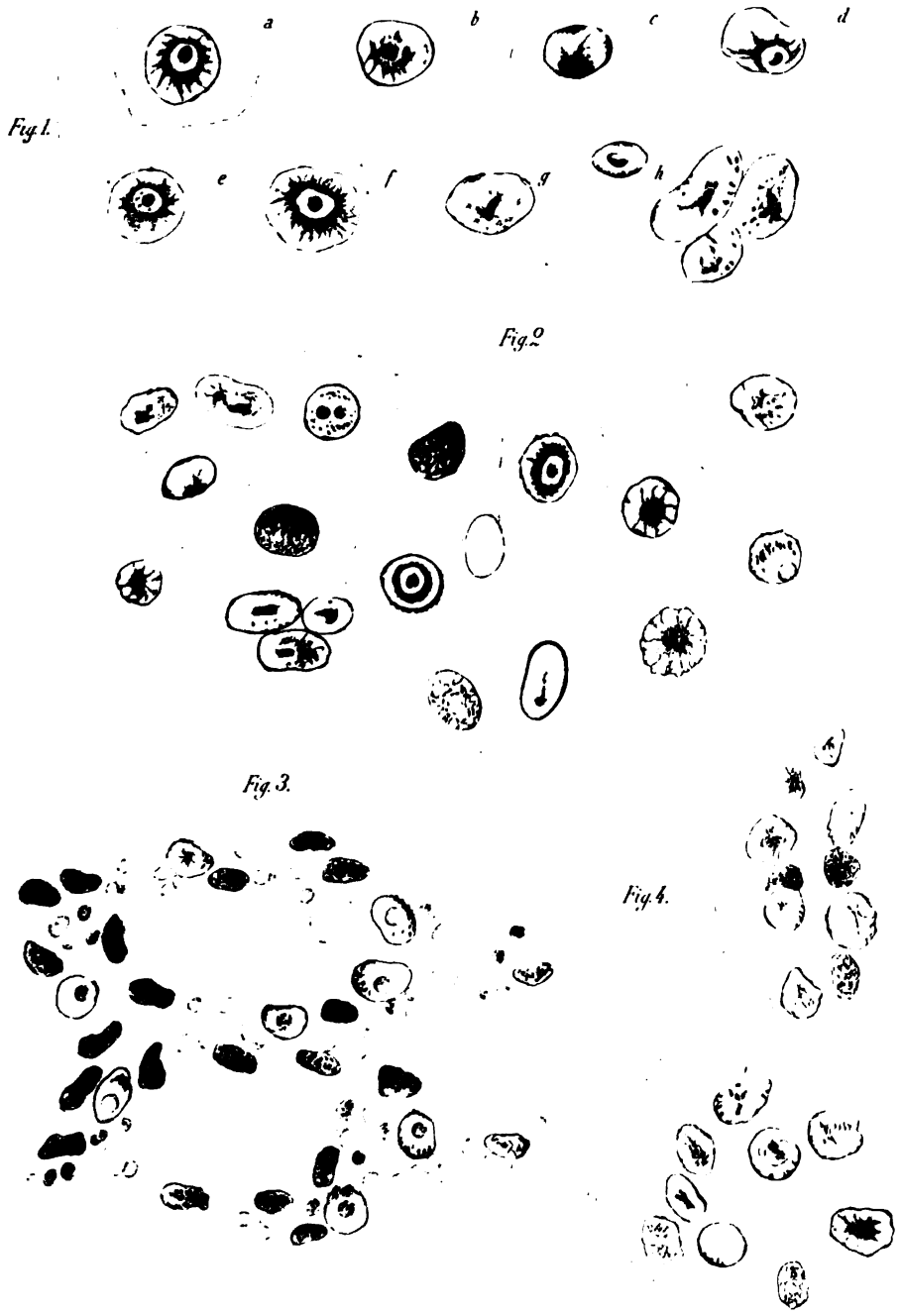
TAVOLA II.

FIGURA 1ª. — Degenerazioni vacuolari nucleari, ottenute con prolungata immersione in soluzioni debolmente ipertoniche.

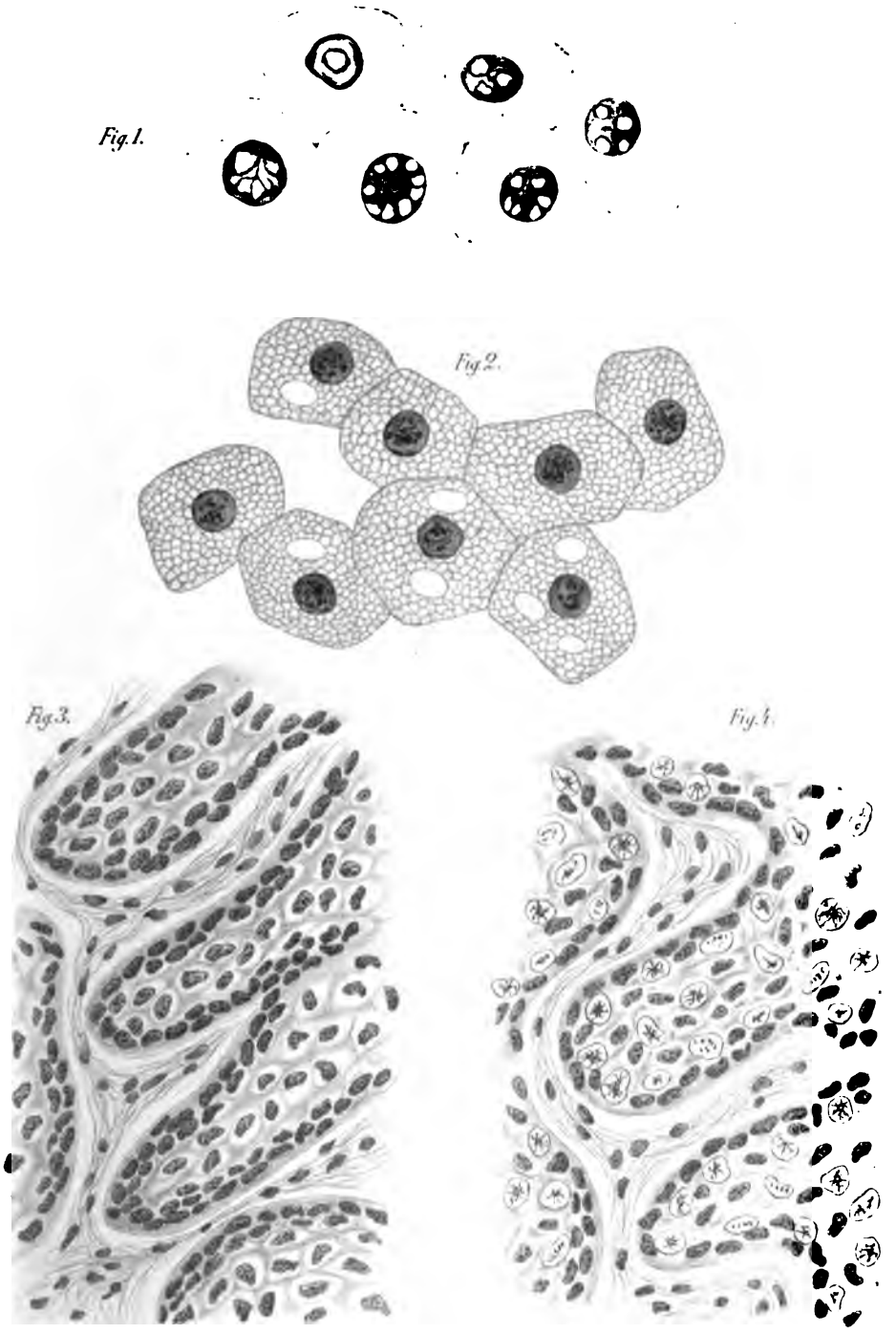
FIGURA 2ª. — Degenerazione vacuolare del protoplasma cellulare e raggrinzamento con ipercromatosi del nucleo, ottenuta coll'immersione in soluzioni saline ipotoniche.

FIGURA 3ª. — Cancro del retto. Mancano in questo tumore le forme degenerative pseudo-parassitarie.

FIGURA 4ª. — Lo stesso tumore nel quale coll'immersione per due ore in soluzione di NaCl al 10 % si sono ottenute artificialmente le forme degenerative vacuolari pseudo-parassitarie.



A. Cesaris-Demel — *Sulle degenerazioni vacuolari da squilibrio osmotico*



A. Cesaris-Demel — *Sulle degenerazioni vacuolari da squilibrio osmotico.*

[Dall' Istituto di Materia medica e Farmacologia sperimentale della R. Università di Pisa, diretto dal Prof. D. Baldi].

SULL' INFLUENZA DELL' OSSIGENO NELL' AVVELENAMENTO PER TOSSINA TETANICA.

Nota del Dott. CESARE PADERI, aiuto e libero docente.

Le conoscenze attuali sull' intima natura della tossina tetanica sono assai limitate, e i lavori che si sono pubblicati in proposito, per quanto numerosi, ci hanno solo parzialmente istruiti sulle sue proprietà e specialmente sul modo di comportarsi con determinate sostanze. Si sa che il bacillo del tetano non si sviluppa, o in modo imperfetto, in mezzi nutritivi in presenza dell'aria; si sa pure che il prodotto di questi bacilli è estremamente tossico e questa tossicità va mano a mano attenuandosi fino a sparire del tutto, lasciando la tossina in contatto con l' aria ed in presenza della luce. In ciò ha gran parte senza dubbio l' ossigeno atmosferico, e quantunque il fenomeno non sia completamente noto che nei suoi effetti, si può ritenere che avvenga per una lenta e progressiva ossidazione della tossina tetanica. Da una parte queste conoscenze, e dall'altra i risultati che in questi ultimi tempi si sono pubblicati sull' azione dell' ossigeno nell' avvelenamento per alcuni alcaloidi, mi hanno indotto a ricercare se l' avvelenamento per tossina tetanica possa venire modificato dal soggiorno degli animali da esperimento in ambiente fortemente ossigenato.

È vero che l' azione dell' ossigeno atmosferico sulla tossina tetanica è lento e l' ossidazione si produce in un tempo relativamente lungo, per rispetto al tempo che intercede tra

la somministrazione della tossina ed i suoi effetti letali, ma nell' organismo l' ossigeno per effetto di speciali fermenti diventa attivo, acquistando energiche proprietà ossidanti. D'altro lato la tossina tetanica è così sensibile alle sostanze ossidanti che bastano tenuissime quantità di queste per aversi in breve tempo la sua completa distruzione.

Come animali da esperimento mi sono servito di topi bianchi e cavie che si prestano assai bene per questo genere di ricerche, sia per la sensibilità che essi presentano verso la tossina tetanica, e sia anche perchè, essendo di piccola mole, non occorrono nè voluminosi apparecchi nè gran spreco di ossigeno.

L' apparecchio di cui mi sono servito in questi esperimenti si compone di una campana di vetro della capacità di circa 8 litri, munita internamente di un tramezzo mobile in cui si mettono gli animali. Superiormente presenta due fori in cui passano due tubi di vetro di cui uno che sporge di pochi centimetri nell'interno della campana, è in comunicazione con un grosso gazometro pieno d' ossigeno, l' altro che arriva nell' interno della campana fin quasi al tramezzo dove stanno gli animali, pesca con la sua estremità esterna in un vaso pieno d' acqua che fa da valvola. Questa campana viene capovolta in un grosso vaso cilindrico in cui è contenuta una soluzione acquosa di potassa caustica che fa da chiusura idraulica ed allo stesso tempo serve ad assorbire l' anidride carbonica che mano a mano viene prodotta dagli animali in esperimento. Il passaggio dell' ossigeno dal gazometro nella campana, viene regolato a mezzo d' un rubinetto, e ad ovviare che nell' interno della campana si formi un ambiente di ossigeno puro che potrebbe riuscire dannoso agli animali, ho innestato nel tubo di afflusso un altro tubo di vetro in comunicazione con un gazometro pieno d' aria priva di anidride carbonica. Regolando i due rubinetti dei due gazometri, si può far passare nella campana una determinata mescolanza di ossigeno e aria, e così aversi sempre un ambiente costante. Con questo apparecchio, come è facile a intendere, si possono tenere gli animali in un ambiente ricco di ossigeno e sotto differenti pressioni, perchè basta far pe-

scare il tubo di efflusso in uno strato d'acqua di diverse altezze perchè nell'interno della campana si abbia una pressione uguale al peso della colonna di liquido che il gas deve spostare per gorgogliare.

Esperimento I. — Si prendono tre topi bianchi presso a poco dello stesso peso e ad uno si inietta $^1/_{50}$ di cmc. di tossina tetanica tenendolo per controllo in gabbietta di fil di ferro fuori dell'apparecchio; ad un altro si inietta la stessa quantità di tossina tetanica e si mette entro la campana assieme al terzo a cui non si inietta niente e serve come controllo per vedere se mai l'ambiente troppo ossigenato potesse determinare dei disturbi, indipendentemente dalla tossina tetanica.

Devo qui notare che la tossina tetanica da me adoperata in questi esperimenti aveva un'azione tossica abbastanza rilevante, poichè $^1/_{200}$ di cmc. era capace di ammazzare in 24 ore un topo bianco di 15 grm., e $^1/_{20}$ di cmc. determinava la morte in 24 ore ad una cavia del peso di 400 grm.

11 agosto, ore 7. — Si fanno le iniezioni e si collocano gli animali come si è detto sopra; si apre il rubinetto del gasometro contenente l'ossigeno per modo che ogni ora passano nella campana 12 litri di gas, ed il rubinetto del gasometro contenente l'aria in modo che ogni ora passano 6 litri di aria.

Ore 17. — I topi trattati con la tossina tanto quello che si trova nella campana come quello di controllo che si trova nella gabbietta di fil di ferro cominciano a presentare gli effetti dell'avvelenamento per tossina; dispnea, rigidità della coda, inceppati i movimenti, ecc.

Ore 22. — I sintomi di avvelenamento si fanno più spiccati in entrambi i topi.

12 agosto, ore 6. — Il giorno seguente, dopo 23 ore dall'iniezione, si trova il topo di controllo morto, ed il topo che è sotto l'azione dell'ossigeno in gravissimo stato. La respirazione è intermittente e gli accessi tetanici si susseguivano con una straordinaria frequenza.

Ore 7. — Il topo muore.

L'altro topo di controllo che si trova nella campana non presenta niente di notevole.

Esperimento II. — Si ripete il precedente esperimento su altri tre topi, solo che invece di iniettare $^1/_{50}$ di cmc. si inietta $^1/_{100}$ di cmc. di tossina. Si fanno passare nella campana 12 litri d'ossigeno e 8 litri d'aria all'ora.

15 agosto, ore 14. — Si iniettano e si collocano gli animali come nel I esperimento.

Ore 22. — Niente di variato negli animali.

16 agosto, ore 6. — I topi iniettati sono entrambi tetanici.

Ore 10. — Come sopra.

Ore 12. — Il topo di controllo muore, quello che è sotto l'azione dell'ossigeno è in gravissimo stato; gli accessi tetanici si susseguono con molta frequenza.

Ore 13. — Il topo di quando in quando fa qualche movimento respiratorio.

Ore 13,40. – Il topo muore.

L'altro topo di controllo che si trova nella campana sta bene.

Esperimento III. — Si ripete l'esperimento precedente con altri tre topi, solo che si inietta $^1/_{200}$ di cmc. invece di $^1/_{100}$ di cmc. di tossina. Si fanno passare nella campana 12 litri d'ossigeno e tre litri d'aria all'ora e si fa pescare il tubo di efflusso in uno strato d'acqua alto 18 cm. per cui si stabilisce rella campana una pressione di 18 cm. d'acqua.

19 agosto, ore 22. – Si iniettano e si collocano gli animali come nel I esperimento.

20 agosto, ore 6. — Gli animali stanno tutti bene.

Ore 12. — Gli animali non presentano alcun sintomo di avvelenamento, solo che i due iniettati hanno perduto la loro vivacità.

Ore 16. — Il topo iniettato che si trova nella campana sotto l'azione dell'ossigeno comincia a presentare i sintomi dell'avvelenamento. Il topo di controllo ha perduto la vivacità ma non presenta altro di notevole.

Ore 18. — Il topo iniettato che si trova sotto l'azione dell'ossigeno presenta spiccatamente tutti i sintomi dell'avvelenamento per tossina. Anche il topo di controllo è inceppato nei movimenti e presenta rigidità della coda.

Ore 20. — In entrambi i topi si hanno spiccatissimi i sintomi dell'avvelenamento; dispnea, rigidità della coda, e nel camminare trascinano gli arti posteriori.

Ore 23. — I topi sono entrambi in stato gravissimo, giacciono di fianco e presentano frequenti accessi tetanici; respirazione irregolare.

21 agosto, ore 6. – All'indomani i topi si sono trovati morti.

Esperimento IV. — Si prendono tre cavie del peso di grm. 400 ciascuna e ad una si inietta $^1/_{15}$ di cmc. di tossina e si tiene in gabbietta di fil di ferro all'aria libera per controllo; ad un'altra si inietta la stessa quantità di tossina e si mette insieme alla terza a cui non si inietta niente, sotto la campana dell'apparecchio. Si fanno passare nella campana 15 litri di ossigeno e tre di aria all'ora. Nella campana si stabilisce una pressione di 18 cm. d'acqua.

23 agosto, ore 7. — Si iniettano e si collocano gli animali come si è detto sopra.

Ore 22. — Gli animali non presentano niente di speciale.

24 agosto, ore 6. — Entrambi gli animali iniettati presentano spic-

catissimi i sintomi dell'avvelenamento per tossina tetanica. Toccati tentano di scappare trascinando gli arti posteriori.

Ore 8. — Le cavie giacciono di fianco e presentano frequenti accessi tetanici.

Ore 8,50. — La cavia di controllo muore, la cavia che è sotto l' azione dell'ossigeno è tutta irrigidita, ha ad intervalli qualche movimento respiratorio.

Ore 9. — Come sopra.

Ore 9,40. — Muore.

L' altra cavia che si trovava sotto la campana non ha presentato niente di notevole.

Riassumendo i risultati di questi esperimenti, noi vediamo anzitutto che un ambiente fortemente ossigenato non determina alcun disturbo negli animali; i topi e le cavie infatti che si tenevano sotto la campana dell' apparecchio in presenza di una mescolanza costituita di 20 p. d' aria e 80 p. di ossigeno non mostravano alcun segno di intolleranza nonostante che rimanessero in tale ambiente per più di 24 ore. Essi mangiavano e presentavano sempre la solita vivacità. I topi e le cavie trattati con tossina e sottoposti all'azione dell'ossigeno, dopo un periodo di 10–12 ore in cui apparivano normali, cominciavano a manifestare i sintomi di avvelenamento; aumentati di numero i movimenti respiratori, inceppati i movimenti, maggiore sensibilità agli stimoli. Questi sintomi nel progredire dell' avvelenamento andavano mano a mano facendosi più spiccati; la respirazione si faceva irregolare, gli arti posteriori e la coda diventavano rigidi e comparivano i caratteristici accessi tetanici che andavano sempre più facendosi frequenti ed intensi, finchè l' animale moriva. Se noi paragoniamo il decorso dell'avvelenamento di questi animali sottoposti all' azione dell' ossigeno con quello degli animali di controllo tenuti all' aria libera non osserviamo nello svolgersi dei fenomeni tossici differenza alcuna. Nè il periodo d' incubazione è più breve, nè meno intensi si mostrano gli accessi tetanici e gli altri sintomi che gli animali presentano; tanto negli uni come negli altri tutti i fenomeni si manifestano e si susseguono con lo stesso ordine e con la stessa intensità. Solo si osserva che gli animali sottoposti all' azione dell' ossigeno

hanno un'agonia più lunga, protraendosi la vita di due o tre ore, dacchè gli animali di controllo avevano cessato di vivere.

Questo prolungarsi della vita, che non può essere una semplice combinazione, data la costanza con cui il fatto si è manifestato, sarà dipendente da una modificazione che la tossina subisce per effetto dell'ossigeno?

L'ipotesi non mi sembra probabile e l'interpretazione del fatto io credo che si possa trarre dallo studio dei fenomeni che si presentano nell'avvelenamento per tossina.

La funzione respiratoria è senza dubbio la prima funzione che risente l'azione nociva di questa sostanza; i movimenti respiratori infatti sono i primi a modificarsi, e la dispnea che colpisce gli animali si può considerare come l'esordio di quel complesso di fenomeni che si manifestano in questo avvelenamento. Progredendo l'azione deleteria della tossina appariscono gli altri sintomi caratteristici mentre i disturbi della respirazione si fanno più intensi, per una progressiva paralisi dei muscoli respiratori. Si ha per conseguenza una progressiva diminuzione della quantità di aria introdotta che contenendo solo una piccola quantità di ossigeno, non può essere sufficiente a sopperire ai bisogni dell' organismo. Questa diminuzione dell' ossigeno introdotto e l'accumulo sempre crescente di acido carbonico nel sangue, fanno sì che più presto compariscano i fenomeni asfittici che sono la causa diretta della morte. Tenendo invece gli animali in un ambiente fortemente ossigenato, anche quando i movimenti respiratori sono affievoliti, si ha sempre l'introduzione di una quantità di ossigeno sufficiente a ritardare l'asfissia fino a quando, per il progredire dell'avvelenamento, i muscoli respiratori non sono completamente paralizzati.

Se non vuol ritenersi come un fatto di azione diretta dell'ossigeno sulla tossina tetanica il prolungarsi del periodo agonico di un animale avvelenato, come a me sembra che logicamente si debba dedurre dai fatti surriferiti, si può concludere, che l'ossigeno non esercita alcuna azione nell'avvelenamento per tossina tetanica.

[Dall'Istituto di Patologia generale della R. Università di Roma
diretto dal Prof. A. Bignami].

SUL CIRCOLO COLLATERALE.

Contributo sperimentale alla fisio-patologia del sistema circolatorio.

(Con 3 tavole).

Dott. G. FICHERA.

Tra le evenienze che modificando condizioni normali dell' organismo animale, mettono in evidenza di quali straordinarî poteri di regolazione e di adattamento funzionale ed anatomico questo è dotato; una delle più interessanti vien rappresentata da quel complesso di fenomeni, che, dopo la chiusura del vaso principale di una regione o di un arto, permette ivi l'arrivo del sangue attraverso le anastomosi. Queste collegando i vasi del territorio il cui tronco arterioso più cospicuo è stato chiuso con i vasi dei distretti vascolari vicini, stabiliscono o un circolo collaterale, il quale assicura la conservazione di parti, che altrimenti cadrebbero in atrofia o in necrosi.

Di grande interesse è possedere la conoscenza del circolo collaterale in ogni singolo caso, per potere valutare gli effetti, se non certi, probabili della chiusura di un vaso; ma di altrettanto interesse è la conoscenza dei fattori cui si deve la genesi del circolo stesso, per interpetrare un fenomeno biologico tanto importante.

In verità mentre da tempo antico è nota la esistenza della circolazione collaterale, le ricerche dirette a indagarne il meccanismo di produzione non sono numerose, nè quelle esistenti han condotto a risultati dimostrativi.

Difatti *Cohnheim* (1), il quale si occupò a lungo della quistione, dichiarò, che non si conoscevano le cause per cui si forma il circolo collaterale e che non era possibile che un'interpretazione teleologica; *Stefani* (2-4) e *Talma* (5) lamentarono che un argomento di studio tanto rilevante fosse stato lasciato in abbandono e non avesse ancora ricevuto spiegazione soddisfacente; *Fréderique* (6) scrisse che la genesi del circolo collaterale, pur essendo un problema tra i più interessanti dal punto di vista fisio-patologico, non è trattata neanche nelle grandi opere sulla circolazione di *Marey* (7), *Tigerstedt* (8), *Hermann* (9), nè è stata convenientemente svolta con ricerche speciali.

Se è giusto però riconoscere esatta l'affermazione di *Fréderique* circa l'assenza di uno svolgimento opportuno del circolo collaterale e della sua genesi nei grandi trattati sulla circolazione, non è ugualmente giusto sostenere che manchino gli studî diretti a stabilire il modo onde origina il circolo collaterale. Perchè in discreto numero si trovano gli autori, i quali direttamente o indirettamente si sono occupati della quistione, come si può desumere dalle teorie emesse per spiegarla; teorie che per la diversità del loro fondamento, mentre provano a quali discordi risultati son pervenuti i singoli ricercatori, si possono suddividere a seconda della loro essenza in tre gruppi: meccaniche, nervose, teleologiche e vitaliste.

Per i sostenitori delle teorie meccaniche i principali agenti del circolo collaterale sarebbero un aumento di pressione a monte della chiusura e una diminuzione di pressione a valle. Di questi fattori il primo vien subito escluso, perchè è oramai stabilito che l'aumento di pressione a tergo di un vaso obliterato, non restar limitato alle vicinanze del punto chiuso, ma si estende a tutto il sistema circolatorio, ed inoltre si sa che tale elevazione è di grado assai lieve ed assolutamente temporanea e non può quindi togliersi a causa di un effetto duraturo; il secondo è insufficiente a sostenere una teoria, perchè anch' esso costituisce un fatto transitorio per l'equilibrio di circolazione che presto si ristabilisce.

La teoria nervosa si può dire avanzata su dati sperimen-

tali dallo *Stefani;* il quale però nei suoi ultimi lavori sull'argomento attenua molto l'importanza precedentemente attribuita al sistema nervoso, in rapporto alla formazione del circolo collaterale, avendo veduto più volte negli stessi animali da lui operati di legatura di vasi, stabilirsi perfettamente la circolazione anche dopo lesioni nervose.

I sostenitori della teoria nervosa non son neanche d'accordo nello spiegare un fatto fondamentale, la dilatazione cioè delle vie anastomotiche. *Zuntz* (10), *Stefani*, *E. Cavazzani* (11) ritenendo la vasodilatazione di origine nervosa riflessa, considerano come causa di essa uno stimolo vasomotore che agirebbe dal territorio del vaso chiuso e sarebbe dovuto allo stato dispnoico dei tessuti; *Latschenberger* e *Dehana* (12), *Stricker* (13), *Hürthle* (14), invece indicano come causa una stimolazione vasomotoria, la quale partirebbe dal territorio del vaso obliterato, ma sarebbe dovuta a diminuzione della pressione locale.

Restano infine gli autori i quali, negando ogni valore tanto a fattori meccanici quanto a fattori nervosi, esprimono sulla formazione del circolo collaterale delle opinioni, che affermano solamente il fenomeno, ma non valgono affatto a spiegarlo.

Cohnheim sostiene che il sangue respinto dalla zona anemica, affluisce là dove incontra un ostacolo minimo, ossia ove il sangue è più necessario. *Bier* (15) per i suoi esperimenti ammette prima che la circolazione collaterale non viene effettuata per influenza del sistema nervoso, ma è dovuta ad un'attività cellulare, ad un processo vitale che egli non precisa nè definisce in alcun modo, e ricorre poi ad una spiegazione ancora più vaga, ammettendo un'azione non ben nota dei tessuti; onde non riesce infine possibile stabilire a quali fattori il *Bier* (15) attribuisca la genesi del fenomeno studiato.

Da questa brevissima esposizione è facile rilevare, che le sole teorie, le quali si prestano ad una discussione proficua sono la meccanica e la nervosa, quantunque ad entrambe si possono opporre le obbiezioni già avanti accennate, sulle quali è opportuno insistere con maggiori particolari.

Contro la teoria meccanica già ho notato come l'aumento della pressione a monte della legatura non si può ritenere causa di dilatazione dei vasi anastomotici e di accelerazione della corrente sanguigna, poichè è stato dimostrato esaurientemente, che alla legatura dei tonchi arteriosi più importanti, non segue un duraturo aumento della pressione generale.

In effetto *Marey* trovò che dopo la chiusura della carotide nel cavallo, la forza e l'ampiezza del polso nelle varie arterie tornano normali. *Talma* rilevò che la pressione nell'arteria femorale del cane, non si altera per chiusura contemporanea delle due succlavie e di una carotide. *Cavazzani* con una lunga serie di esperimenti, precisando meglio i fatti, stabilì che la chiusura di un' arteria è accompagnata da un aumento di pressione, che si estende a tutto il sistema arterioso, ma che la elevazione è trascurabile, poichè non raggiunge 5–10 millimetri di mercurio e non oltrepassa 2 minuti.

L' altro dato della teoria meccanica riguardante la diminuzione della pressione a valle della legatura è anch' esso infirmato dalla obbiezione, che non si può spiegare una modificazione permanente con una causa rapidamente transitora; nè esso è stato posto in rapporto alle leggi della fisica e specialmente della emodinamica.

La teoria nervosa ha incontrato gravi ostacoli. *Stefani* per dimostrare l'importanza del sistema nervoso nella genesi del circolo collaterale istituì esperimenti su salamandre, rane, colombi, conigli, cani, studiando comparativamente gli effetti della legatura semplice di un vaso e quelli della chiusura del vaso combinata con la sezione dei nervi corrispondenti.

I risultati degli esperimenti a detta dello stesso *Stefani* nel coniglio non furono probativi; nei piccioni la conservazione dei nervi parve favorisse lo stabilirsi della circolazione; mentre per le salamandre e le rane, quantunque non in ogni caso, la integrità dei tronchi nervosi sembrò indispensabile.

La importanza del sistema nervoso, che dalle ricerche dello *Stefani* non sorge evidente, è stata d'altra parte sostenuta dallo *Zuntz*, da *Latschenberger* e *Dehana*, da *E. Cavazzani*.

Contro l'opinione dei sostenitori dell'influenza nervosa, più

che la incertezza dei risultati dei loro esperimenti, sta quel che appare dalle ricerche di *Nothnagel* (17), *Talma*, *Bier*, i quali constatarono che il sangue giungeva al territorio la cui arteria principale era stata legata, non solo quando era integro il sistema nervoso; ma anche allorchè era stata praticata la exeresi dei tronchi nervosi le cui diramazioni si distribuivano al territorio del vaso obliterato, ed era stata recisa od asportata in parte la catena simpatica laterale corrispondente; allorchè nei cani oltre la legatura della femorale si aggiungeva la distruzione del midollo dorsale e lombare e il taglio del simpatico addominale; allorchè veniva fatta la legatura dell'arteria femorale di un arto rimasto in rapporto col tronco solo mediante i vasi principali.

I risultati sperimentali così disparati ed incerti, le interpetrazioni così diverse e difettose concernenti la genesi della circolazione collaterale, possono da un canto dare ragione della lacuna notata nei trattati sulla circolazione; ma devono d'altro canto spingere a intraprendere nuove ed estese ricerche, dirette allo scopo di contribuire alla dimostrazione dei veri fattori del circolo collaterale e del meccanismo di azione di essi.

Questo scopo ha formato obbietto degli esperimenti che in modo riassuntivo esporrò nel presente lavoro.

Nello studiare il quesito propostomi ho voluto porre la quistione in modo speciale, perchè la discordia dei risultati ottenuti dagli sperimentatori precedenti e la insufficienza della tecnica seguita, mi hanno dissuaso dal rifare una ad una le esperienze già fatte, ripetendole senza alcuna modificazione.

In verità le valutazioni della pressione al di sopra e al di sotto del punto legato, così come sono state per lo innanzi eseguite, se hanno contribuito a correggere degli errori, non hanno recato alcun dato risolutivo; sopratutto perchè queste misurazioni sono state praticate immediatamente dopo la obliterazione, senza controlli successivi a distanza di tempo.

Neanche lo studio degli effetti della recisione dei nervi sulla circolazione collaterale limitato, da quasi tutti gli autori, alle variazioni di temperatura, ha molto valore; tanto

più che alle lievi differenze di temperatura riscontrate deve concorrere lo stato di inattività motoria e la limitazione del metabolismo degli elementi muscolari della parte paralizzata.

Neppure le osservazioni in vivo al microscopio, di ciò che nei rami collaterali succede alla legatura di un piccolo vaso, hanno fornito risultati interessanti, poichè con tal mezzo non si rilevano che effetti limitati e veramente immediati alla chiusura.

Tenendo conto delle considerazioni precedenti, ho istituito le mie ricerche su conigli e su cani, scegliendo quelle regioni in cui la distribuzione dei rami arteriosi e nervosi si presentava adatta; per la qual cosa non solo occorreva che i vasi si potessero facilmente isolare e legare e si trovassero in rapporto fra loro mediante anastomosi note ed evidenti; ma, volendo indagare il valore dell' influenza nervosa, era anche necessario che la innervazione presentasse una distribuzione conveniente.

Poichè essendo stata attribuita l' azione del sistema nervoso ad una eccitazione riflessa, che trarrebbe origine dal territorio anemizzato, mi parve giusto ricercare se fosse possibile operare in regioni nelle quali alla chiusura del tronco arterioso principale, si potesse in taluni casi associare il taglio dei nervi del territorio a vaso chiuso (per verificare se veramente da esso partissero stimoli ad un' azione vasomotoria indispensabile alla produzione del circolo collaterale); mentre in altri casi nelle stesse regioni si potesse (per la relativa indipendenza di innervazione tra territorio del vaso legato e territorio dei rami collaterali anastomotici dei vasi pervî) controllare se fosse invece necessaria l' integrità dei nervi di quest' ultimo per la produzione dello stesso fenomeno fondamentale, cioè della dilatazione dei vasi anastomotici.

In seguito a ricerche anatomiche, avendo constatato che le disposizioni avanti cennate esistono nell' orecchio del coniglio e nell'arto posteriore del cane, istituii gli esperimenti su questi animali.

Per stabilire sicuramente l'origine ed il decorso dei rami arteriosi del padiglione dell' orecchio nel coniglio, feci la pre-

parazione di essi, dopo di averli resi meglio evidenti spingendovi una massa da iniezione di gelatina colorata al bleu di Prussia; riuscii così ad assicurarmi che, conformemente alla descrizione di *Krause* (18), dall'arteria temporale si dipartono due rami, di cui uno rappresenta l'arteria auricolare posteriore, che si dirige verso la superficie mediale ed il margine anteriore del padiglione, e si suddivide in tre rami di cui il più cospicuo rappresenta l'arteria mediana del padiglione stesso: i varî rami hanno numerose anastomosi di calibro diverso, le quali li mettono in comunicazione tra loro e coi piccoli vasi provenienti dall'altra metà dell'orecchio.

L'altro ramo che parte dall'arteria temporale, rappresenta l'auricolare anteriore, la quale spiccatasi dal tronco di origine all'innanzi dell'arteria auricolare posteriore, sale in alto e volge verso il margine posteriore del padiglione, inviando alla parte media di questo dei rami, i quali sono molto più numerosi in corrispondenza dell'apice dell'orecchio e si anastomizzano in più punti con piccoli vasi provenienti dalle ramificazioni dell'arteria auricolare posteriore; i rami più bassi dell'arteria auricolare anteriore contraggono rapporti anastomotici anche con l'arteria occipitale dello stesso lato, la quale alla sua volta si anastomizza con quella del lato opposto.

Con altre preparazioni ho messo in evidenza nel coniglio i rami nervosi dell'orecchio, che è innervato da filamenti provenienti dal facciale, dal trigemino, dal plesso cervicale superficiale e dal simpatico, i quali contengono fibre vaso-motorie per l'orecchio secondo *A. Bernard* (19), *Br. Sequard* (20), *Waller*, *Hermann*, *Schiff* (21), *v. Becke Callenfels*, *Voit*, *Roever* (22-23), *Moreau* (24).

Il facciale dà il nervo auricolare profondo posteriore costituito da un tronco nervoso ben sviluppato, che sale lungo il margine interno del condotto uditivo e gira verso la superficie mediale della porzione cartilaginea, innervando i vasi della regione ed i muscoli occipito-auricolari e cervico-auricolari.

Il trigemino provvede il nervo auricolo temporale, anche esso relativamente notevole, posto prima lateralmente dietro il condilo della mandibola, per raggiungere più in alto l'arteria

temporale superficiale, e distribuire dei rami auricolari al margine posteriore dell'orecchio.

Il plesso cervicale superficiale invia all'orecchio il nervo grande auricolare, che si colloca accanto al ramo medio dell'arteria auricolare posteriore e si divide in parecchi filamenti.

Il simpatico non fornisce rami speciali, isolati, ma sottili ramificazioni, che formano una rete intorno ai vasi auricolari, come sugli altri rami della carotide.

La distribuzione dei vasi e dei nervi nel padiglione dell'orecchio è così fatta, che essi possono riguardarsi come distinti in due territorî: considerato l'orecchio del coniglio raddrizzato, teso (con la superficie mediale di un padiglione rivolta contro la superficie corrispondente dell'altro, in modo che guardino entrambe la linea mediana), si ha che il margine anteriore del padiglione e la parte anteriore di esso sono irrorati dall'arteria auricolare posteriore ed innervati dall'auricolare profondo posteriore, e dal grande auricolare; mentre il margine posteriore del padiglione e la parte posteriore di esso ricevono rami arteriosi dall'auricolare anteriore e nervosi dallo auricolo-temporale.

Ai vantaggi offerti dalla disposizione dei vasi e dei nervi nel padiglione dell'orecchio del coniglio, se ne aggiunge un altro, per le ricerche intraprese degno di nota, rappresentato dalla facilità di poter osservare per trasparenza, attraverso il debole spessore dei tessuti del padiglione accuratamente raso, le modificazioni di calibro dei vasi principali e di poter giudicare dello stato di replezione o di vacuità dei piccoli vasi, dal colore e dalle gradazioni di colorito del padiglione stesso.

Esperimenti.

Gruppo I. — *Serie I.* — Conigli 1, 2, 3. Legatura dell'arteria auricolare posteriore a nervi integri.

Operai i conigli compresi in questa serie di legatura dell'arteria auricolare posteriore sinistra alla base dell'orecchio in corrispondenza della porzione cartilaginea del condotto uditivo, prima cioè che il vaso si dividesse nei suoi rami.

Appena praticata la legatura si nota un impiccolimento dei rami del vaso chiuso, anche dei più cospicui come l'arteria mediana del padiglione e l'arteria marginale anteriore, che diventano meno visibili, poco dopo si rende più appariscente la sottile rete di anastomosi tra diramazioni dell'arteria auricolare anteriore e diramazioni dell'arteria auricolare posteriore. Tra i rami anastomotici diventa apprezzabile assai più del normale un vaso, che partendo dalla porzione inferiore del ramo mediano dell'auricolare posteriore sale e raggiunge l'auricolare anteriore nella sua parte superiore. Immediatamente dopo la legatura il territorio compreso tra il ramo medio dell'arteria auricolare posteriore ed il ramo marginale dello stesso vaso, sembra meno ricco di sangue che in condizioni normali; trascorse ventiquattro ore si trovano i vasi anastomotici ben evidenti tanto in corrispondenza dell'apice dell'orecchio quanto verso la metà; il territorio dell'arteria chiusa presenta i vasi pieni di sangue ed il colorito di esso non differisce da quello del territorio irrorato dall'arteria auricolare anteriore.

Ripetendo l'esame della parte operata sino ad un mese dopo la legatura, si hanno gli stessi risultati, mantenendosi evidenti i rami anastomotici che parvero dilatati in seguito alla operazione sopra tutta l'anastomosi principale avanti ricordata, e non rilevandosi alcuna differenza tra le due parti del padiglione oltre quelle notate e riferibili allo stato dei vasi anastomotici.

Risulta quindi che alla chiusura dell'arteria auricolare posteriore segue in breve tempo la formazione di un circolo collaterale.

Serie II. — Conigli 4, 5, 6. Recisione dei nervi grande auricolare e auricolare profondo; legatura dell'arteria auricolare posteriore.

Nei tre conigli appartenenti a questa serie praticai prima la recisione ed asportazione di un tratto dei nervi grande auricolare e auricolare profondo, che si distribuiscono in quelle parti del padiglione dell'orecchio alle quali somministra i suoi rami l'arteria auricolare posteriore; poi a distanza di quattro giorni, quando le condizioni del tono vasale modificate dal taglio dei nervi apparivano di nuovo normali, feci la legatura dall'auricolare posteriore.

I nervi da recidere si trovano facilmente, poichè con un taglio lungo un centimetro e mezzo o due sulla parte media della superficie esterna della base del padiglione si scopre il nervo grande auricolare, e approfondendo il taglio si rinviene il nervo auricolare profondo.

Immediatamente dopo la exeresi nervosa accade una notevole vasodilatazione del padiglione nella parte anteriore e media che si presentano arrossate, coi vasi turgidi e rilevati; si nota anche elevazione di temperatura nelle parti così ricche di sangue.

Dopo ventiquattro ore la dilatazione vasale scompare in tutti e tre gli animali e tornano le condizioni ordinarie.

Trascorsi quattro giorni dalla prima operazione si pratica la legatura dell'arteria auricolare posteriore tanto nell'orecchio sinistro, con nervi recisi, quando nel destro, con nervi integri. In seguito alla legatura in entrambi gli orecchi si manifestano i fenomeni apparsi nei conigli della serie precedente per la semplice legatura dell'arteria auricolare posteriore; il fenomeno principale è sempre costituito dalla maggiore evidenza acquistata dai rami anastomotici tra vaso chiuso e vaso aperto. Nei giorni successivi non si rileva altro segno oltre quello or ora accennato, e non si nota alcuna differenza tra quanto è avvenuto nell'orecchio sinistro e nell'orecchio destro.

Essendosi in ogni caso in entrambi gli orecchi stabilito il circolo collaterale nello stesso tempo e con modalità identiche, non è apparsa alcuna modificazione da ascrivere alla presenza dei nervi grande auricolare e auricolare posteriore, integri a destra, o alla mancanza di azione dei nervi stessi, recisi a sinistra.

Serie III. — Conigli 7, 8, 9. Recisione del nervo auricolo-temporale; legatura dell'arteria auricolare posteriore.

Per recidere il nervo auricolo-temporale eseguii un taglio della lunghezza di due centimetri circa, all'innanzi dell'impianto del padiglione, sulle regioni masseterina e temporale; indi, incisi i tessuti superficiali, isolai e troncai il nervo a livello del condilo della mandibola. In ogni caso dopo la recisione dell'auricolo-temporale si nota vasodilatazione in corrispondenza della base del padiglione e del margine posteriore di esso; la dilatazione vasale scompare entro ventiquattro ore. Trascorsi quattro giorni dal taglio del nervo, passai alla legatura dell'arteria auricolare posteriore, tanto a sinistra ove era stata fatta la prima operazione, quanto a destra ove non era stato praticato alcun atto operativo. Le modificazioni apparse nell'orecchio furono uguali in entrambi i lati e corrispondenti a quelle rilevate negli animali della prima serie operati di semplice legatura dell'auricolare posteriore.

Risulta dalla terza serie di esperimenti che il circolo collaterale nell'orecchio del coniglio con legatura dell'arteria auricolare posteriore, si stabilisce allo stesso modo sia il nervo auricolo-temporale integro o reciso; non pare quindi che dai nervi del territorio del vaso pervio parta una stimolazione indispensabile per la dilatazione dei rami anastomotici tra esso ed il vaso chiuso.

Serie IV. — Conigli 10, 11, 12. Asportazione del ganglio simpatico cervicale superiore; legatura dell'arteria auricolare posteriore.

Per estirpare il ganglio cervicale superiore ho preferito il taglio lungo il margine interno dello sterno-cleido-mastoideo; raggiunto il fascio nerveo-vascolare del collo scoprivo ed isolavo il simpatico cervicale, di cui asportavo il ganglio superiore con i filamenti che si partono da esso.

In seguito alla asportazione del detto ganglio si manifesta nell'orecchio del coniglio una notevole vasodilatazione, onde si rileva una forte differenza di colorito tra il padiglione del lato operato e quello del lato sano, — la quale però diminuisce grado a grado per scomparire in pochissimi giorni, due o tre. — In quarta giornata dalla prima operazione, essendo già scomparsa la dilatazione vasale, si chiudeva l'arteria auricolare a destra ed a sinistra, questo nuovo atto operativo dava luogo in entrambi i padiglioni ai fenomeni notati successivamente alla semplice legatura vasale, cioè al pronto ristabilirsi del circolo attraverso numerose anastomosi che diventano, specialmente talune, assai più distinte e si mantengono tali.

I fenomeni si svolsero allo stesso modo così nel lato destro ove era stata fatta la semplice apposizione del laccio per legare l' arteria, quanto nel lato in cui la chiusura del vaso era stata preceduta da estirpazione del ganglio cervicale superiore, così che l' assenza di questo non apportò alcun cambiamento nei fatti di solito osservati.

Serie V. — Conigli 13, 14, 15. Recisione dei nervi auricolare posteriore, grande auricolare, auricolo-temporale, asportazione del ganglio cervicale superiore; legatura dell' arteria auricolare posteriore.

Seguendo le indicazioni di tecnica operativa date nelle precedenti serie di esperimenti, operai tre conigli di taglio di tutti i nervi che inviano rami all' orecchio praticando la recisione dell' auricolare posteriore, del grande auricolare, dell' auricolo-temporale e l' asportazione del ganglio simpatico cervicale superiore in modo da abolire completamente l' innervazione dell' orecchio; dietro queste operazioni comparve notevole vasodilatazione, ed elevazione della temperatura del padiglione dell' orecchio, i vasi restarono più ampî del normale per due o tre giorni, eccezionalmente notai persistenza della dilatazione vasale sino alla quarta giornata; dopo cinque giorni con una nuova operazione feci la legatura dell' arteria auricolare posteriore tanto a sinistra, parte precedentemente operata, quanto a destra, parte a nervi integri; ottenendo sempre nei due orecchi, come in ogni altra serie, il pronto stabilirsi della circolazione collaterale con la identica rapidità degli altri casi, e con lo stesso permanente aumento dell' evidenza dei rami anastomotici, mantenutosi per tutto il tempo dell' esperimento che raggiunse i due mesi.

Il risultato concorde di tutti gli esperimenti sinora esposti, che dimostra come si possa legare l' arteria auricolare posteriore del coniglio senza alcun danno, per la rapida formazione di un circolo collaterale, il quale si forma tanto a nervi integri, quanto a nervi in parte o in tutto lesi, mi spinse a ripetere le stesse ricerche rendendo più difficile la genesi della circolazione collaterale.

Gli esperimenti furono disposti in modo che se in quelli precedenti una influenza nervosa certamente non indispensabile, ma tuttavia esistente, era sfuggita, perchè l'abolizione di essa veniva compensata dal numero e dall'ampiezza delle vie anastomotiche, in questi nuovi la supposta influenza doveva rendersi più facilmente manifesta per le difficoltà che incontrava alla sua formazione il circolo collaterale. In effetti invece della legatura dell'arteria auricolare posteriore, mi valsi della chiusura dell'arteria temporale superficiale prima dell'origine delle auricolari; in guisa che la circolazione nell'orecchio operato era mantenuta dalle anastomosi tra auricolare posteriore ed occipitale.

Disposti così gli esperimenti si possono distinguere in seguito alla legatura, un territorio anemizzato temporaneamente, irrorato dalle auricolari e innervato dal grande auricolare, auricolare-profondo, auricolo-temporale e da rami simpatici, ed un altro territorio in rapporto col precedente a mezzo di rami anastomotici provenienti dall'arteria occipitale e provvisto di rami nervosi dal nervo occipitale e dal simpatico con la rete perivasale.

Gruppo II. *Serie VI.* — Conigli 16, 17, 18. Legatura dell'arteria temporale superficiale.

Per legare l'arteria temporale superficiale nel coniglio ho operato incidendo i tessuti superficiali lungo il margine interno del muscolo sterno-cleido-mastoideo nella sua metà superiore, allontanando questo per mettere allo scoperto la carotide esterna e prepararne i varî rami, e raggiungendo i più alti dopo aver reciso i muscoli che partono dall'apofisi stiloide, in modo da poter isolare al di dietro della branca ascendente della mandibola l'arteria temporale superficiale, che sollevavo con un uncino smusso e legavo con un sottile filo di seta.

In seguito alla legatura dell'arteria temporale nel coniglio si nota a carico del padiglione dell'orecchio un'attenuazione del colorito roseo, e un lieve abbassamento di temperatura, mentre i vasi si presentano meno appariscenti; tutte le modificazioni notate sono però transitorie, esse vanno man mano scomparendo, e dopo due o tre giorni non si apprezza alcuna differenza tra i due padiglioni.

Serie VII. — Conigli 19, 20, 21. Taglio dei nervi auricolo-temporale, auricolare-profondo, grande auricolare; legatura dell'arteria temporale superficiale.

In questa serie di esperienze son compresi tre conigli ai quali con i metodi altre volte adoperati, furon recisi i nervi di un orecchio. Anche in questi animali al taglio dei detti nervi seguì intensa vaso-dilatazione in tutto l'orecchio, ma solo per breve tempo, poichè entro tre giorni le condizioni di tono dei vasi erano nuovamente normali. In

quinta giornata venne praticata su tutti e due i lati la legatura dell'arteria temporale.

I fatti consecutivi alla chiusura del vaso ed il decorso di essi fu uguale per tutti e due gli orecchi, identico cioè tanto per l'orecchio sinistro con taglio di nervi, quanto per l'orecchio destro con nervi integri; si notò da principio pallore del padiglione, abbassamento della temperatura, minore evidenza dei vasi, questi fatti però gradatamente si modificarono, per dar poi luogo al ripristino delle condizioni ordinarie nel breve tempo di pochi giorni.

Serie VIII. — Conigli 22, 23, 24. Asportazione del ganglio simpatico-cervicale superiore; legatura dell'arteria temporale.

All'asportazione del ganglio cervicale superiore seguì nell'orecchio dei conigli la vaso-dilatazione transitoria, precedentemente notata negli animali della serie quarta, sottoposti alla stessa operazione. Scomparsa la dilatazione nell'orecchio sinistro dei tre conigli operati di estirpazione del ganglio cervicale superiore del lato corrispondente, legai col metodo solito in entrambi i lati le arterie temporali superficiali; in seguito alla chiusura delle quali comparvero i soliti fenomeni, anche questa volta scomparsi contemporaneamente in entrambi i lati dopo un periodo di quattro a sei giorni.

Serie IX. — Conigli 25, 26, 27. Taglio del nervo occipitale; legatura dell'arteria temporale.

Nei conigli compresi in questa serie fu reciso a sinistra il nervo occipitale, appartenente al territorio dell'arteria pervia che manda anastomosi ai rami dei vasi da chiudere, e trascorsi cinque giorni venne legata in tutti e due i lati l'arteria temporale; alla chiusura del vaso si ebbero le modificazioni solitamente notate, scomparse in pochi giorni senza che si potesse rilevare alcuna differenza nella successione dei fenomeni nei due padiglioni.

Non apparve alcun dato attribuibile alla soppressa influenza del nervo occipitale reciso a sinistra; nè quindi la necessità di un'azione vaso-motoria riflessa originatasi nel territorio del vaso pervio.

Serie X. — Conigli 28, 29, 30. Taglio del nervo auricolo-temporale, grande auricolare, auricolare-profondo, occipitale, asportazione del ganglio cervicale superiore; legatura dell'arteria temporale.

Seguendo le indicazioni precedentemente fornite sottoposi gli animali di questa serie alla recisione di tutti i nervi dell'orecchio ed all'asportazione del ganglio cervicale superiore, in modo da abolire oltre l'influenza delle fibre vasomotorie comprese nei rami dei nervi cranici e spinali che giungono nei distretti delle arterie auricolari ed occipi-

tali, anche quella delle fibre vaso-motrici che il simpatico cervicale invia nelle stesse provincie, lungo le diramazioni della carotide.

Scomparsa la vaso-dilatazione consecutiva alla recisione dei nervî ed all'asportazione del ganglio cervicale superiore, praticate solamente a sinistra, feci in tutti e due i lati la legatura dell'arteria temporale; ottenendo i soliti risultati così a destra come a sinistra, con la formazione del circolo collaterale avvenuta in ogni caso in pochi giorni ed allo stesso modo tanto nell'orecchio a nervi integri, quanto nell'orecchio in cui ogni partecipazione del sistema nervoso alla genesi della circolazione collaterale era resa impossibile.

Prima di riassumere i risultati degli esperimenti fatti sui conigli, voglio ricordare che sebbene il comportamento dei vasi e dei nervi nell'orecchio di questi animali sia molto adatto allo studio della genesi del circolo collaterale, nessuna ricerca è stata direttamente praticata a questo scopo in quest'organo.

Un breve cenno spetta agli esperimenti di *Samuel* (25), il quale ammettendo che la reazione destata dall'olio di croton si manifesti assai lentamente nei tessuti poveri di sangue, e si svolga invece rapidamente in quelli ben irrorati, volle prendere a segno dello stabilirsi del circolo collaterale nell'orecchio, l'insorgere dell'infiammazione da olio di croton. *Samuel* avrebbe constatato con questo metodo, che la flogosi da olio di croton avviene nell'orecchio del coniglio dopo la legatura dell'auricolare posteriore o della carotide esterna sia a nervi integri che a nervo auricolare profondo e grande auricolare recisi; con la differenza però di un certo ritardo, verificato nel secondo caso.

Questa unica ricerca esistente nella letteratura non risolve alcun lato del problema preso a studiare, tanto più che le scarsissime esperienze di *Samuel* sono fondate su un metodo poco attendibile, conoscendosi quali e quante variazioni individuali possano modificare in ogni caso la reazione destata dall'olio di croton.

Gli esperimenti da me eseguiti per indagare l'influenza del sistema nervoso sulla genesi del circolo collaterale nell'orecchio del coniglio, sono divisi in due gruppi, per il fatto che in taluni animali veniva legata l'arteria auricolare posteriore, la quale sebbene rappresenti il vaso principale del-

l'orecchio può ricevere il sangue dopo la legatura dalle numerose anastomosi con l'arteria auricolare anteriore rimasta pervia; mentre in altri animali era praticata la legatura dell'arteria temporale al di sotto dell'origine delle auricolari, onde la circolazione nell'orecchio era resa molto più difficile, restando affidata solo alle anastomosi tra arteria occipitale ed auricolare posteriore.

In tutti e due i gruppi di esperimenti le lesioni nervose furon fatte con lo stesso indirizzo, avendo sempre lo scopo di constatare se la vasodilatazione dei rami anastomotici ed i fenomeni da essa derivanti, dipendessero da un'influenza nervosa; sperimentando in guisa da stabilire, ove essa esistesse, il punto di partenza, col recidere talora i nervi del territorio del vaso chiuso, talaltra quelli del territorio del vaso pervio e in alcuni casi tagliandoli tutti in modo da abolire ogni possibile influenza nervosa.

Dalle singole serie di esperimenti si rileva, che quando si praticava sullo stesso animale in un orecchio la semplice legatura e nell'altro la chiusura del vaso e la recisione dei nervi ed asportazione del ganglio cervicale superiore, i fenomeni si svolgevano allo stesso modo in entrambi i lati; per la qual cosa devo concludere che la circolazione collaterale nell'orecchio del coniglio si stabilisce rapidamente tanto a nervi integri, quanto a nervi recisi, appartengano questi al territorio del vaso chiuso o a quello del vaso pervio, o all'uno e all'altro insieme. Onde non risulta necessaria per la vasodilatazione delle vie anastomotiche e per i fenomeni da questa dipendenti, alcuna azione nervosa diretta o riflessa.

Dimostrata con le ricerche esposte la indipendenza del circolo collaterale dalle influenze nervose, resta da studiare ancora meglio l'adattamento alle condizioni stabilitesi consecutivamente alla legatura.

Ad esempio quanto all'adattamento anatomico rimane da chiarire in primo luogo se la maggiore evidenza dei vasi anastomotici sia da attribuire a semplice aumento permanente del calibro, o ad ispessimento delle pareti, o all'una ragione e all'altra; in secondo luogo se avvengono modificazioni in altri

tratti del sistema arterioso sia in vicinanza del punto legato, sia a distanza. Quanto all'adattamento funzionale se risulta dalle ricerche più recenti ed esatte che la pressione generale in seguito a legatura di vasi cospicui non si eleva affatto o in grado lieve e transitoriamente, resta ancora da studiare il comportamento della pressione nei vasi amastomotici o nella rete da essi formata; ciò che non è stato mai fatto, malgrado la dilatazione e l'aumento di spessore delle pareti, già provino quanta parte gli stessi prendano alla formazione del circolo collaterale.

Per chiarire questi varî particolari dell'argomento in esame e procurare nello stesso tempo la conferma dei fatti già constatati nei conigli, intrapresi delle ricerche sull'arto posteriore del cane.

Anche per questi esperimenti la scelta della parte sulla quale operare, fu fatta dopo lo studio delle condizioni anatomiche.

Nell'arto posteriore del cane se si pone un laccio sull'arteria femorale al di sotto dell'origine della femorale profonda, il circolo collaterale avviene per le anastomosi dirette tra femorale superficiale e femorale profonda; e quelle che collegano i rami di esse, come le anastomosi tra l'arteria circonflessa femorale anteriore e l'arteria circonflessa femorale posteriore, tra l'arteria poplitea e l'arteria circonflessa femorale posteriore, tra l'arteria femorale posteriore superiore e l'arteria femorale profonda.

Quando la legatura vien praticata al disopra dell'origine dell'arteria femorale profonda, la circolazione collaterale si stabilisce attraverso le anastomosi tra arteria femorale profonda ed arteria ipogastrica; rappresentate da vasi che mettono in rapporto l'arteria profonda del femore con le arterie otturatorie, l'arteria pudenda esterna con l'arteria pudenda interna, l'arteria circonflessa femorale anteriore con l'arteria ileo-lombare; ed attraverso le anastomosi tra arteria crurale ed arteria iliaca interna le quali uniscono l'arteria femorale anteriore alla glutea superiore, l'arteria femorale posteriore superiore alla glutea inferiore, l'arteria femorale posteriore inferiore all'ischiatica.

Anche per l'innervazione l'arto posteriore del cane presenta condizioni opportune. Infatti le numerose ricerche di *C. Bernard*, *Cyon*, *Ostroumoff*, *Puelma* e *Luchsinger*, *Spallitta*, e *Consiglio* e di altri ancora hanno dimostrato, che le fibre vasomotrici dell'arto posteriore originano principalmente dal tratto dorsale e lombare del midollo spinale, raggiungono il cordone limitante simpatico addominale a mezzo dei rami comunicanti ed infine per la minor parte direttamente, e per la maggior parte indirettamente mediante lo sciatico ed il crurale, si recano ai vasi ove formano plessi delicati.

Dato il comportamento dei vasi e dei nervi nell'arto posteriore del cane si possono distinguere due territorî: l'uno irrorato dall'arteria femorale ed innervato dal grande ischiatico, dal crurale, e dall'otturatore; l'altro provvisto di vasi dall'arteria ipogastrica e di rami nervosi dal piccolo ischiatico, dal gluteo superiore, dal femoro-cutaneo posteriore e dal pudendo interno; tra questi due distretti si trovano le anastomosi già indicate che passando dall'uno all'altro di essi collegano rami dell'arteria femorale e rami dell'arteria iliaca interna.

Sui cani mi fu quindi possibile ripetere (con proporzioni maggiori in condizioni nelle quali le difficoltà allo stabilirsi del circolo collaterale erano più notevoli, lo studio della genesi del circolo collaterale; aggiungere alla ricerca dell'influenza dei fattori nervosi, quella dei fattori meccanici, indagata con le misurazioni della pressione sanguigna nelle vie anastomotiche; completare le indagini con l'esame istologico delle pareti vasali, per la constatazione e l'interpretazione dell'adattamento anatomico di esse al nuovo stato del circolo consecutivo alla legatura.

Seguendo l'indirizzo tenuto precedentemente, esporrò gli esperimenti raggruppandoli e riferendoli per brevità in serie, a seconda delle operazioni praticate e dei risultati ottenuti.

Esperimenti.

Gruppo III. — *Serie XI.* — Cani 1, 2, 3. Legatura dell'arteria femorale.

Per legare l'arteria femorale in alto, rasa e disinfettata la cute

della regione inguino-crurale destra, praticato un taglio lungo tre centimetri circa perpendicolarmente all'arcata crurale, incidevo l'aponeurosi della coscia, che chiude nel triangolo femorale il fascio nerveo vascolare, indi isolavo l'arteria crurale e la legavo. I tre animali così operati vennero uccisi rispettivamente dopo quarantacinque, novanta, centotrentacinque giorni di esperimento, senza che in tutto questo tempo si fosse manifestato a carico dell'arto posteriore destro nulla di grave: il pelo si conservò sempre lucido e resistente alla trazione, la cute e i tessuti sottostanti non presentarono disturbi di circolo e di nutrizione rilevabili.

All'autopsia fu riscontrata nel punto legato l'obliterazione del vaso, per un tessuto bianco-giallastro ostruente il lume vasale lungo due o tre centimetri, ed in un caso estesa al di sopra della legatura sino all'origine dell'arteria femorale profonda; i muscoli presentarono nell'arto con arteria crurale chiusa lo stesso grado di colorito, consistenza e sviluppo che nell'altro arto.

Serie XII. — Cani 4, 5, 6. Resezione dei nervi grande ischiatico, crurale, otturatore; legatura dell'arteria femorale.

Nei cani quarto, quinto e sesto nell'arto posteriore destro, con lo stesso taglio descritto per la legatura dell'arteria femorale nel terzo superiore della coscia, ricercato il nervo crurale che decorre accanto al vaso, e con incisione del muscolo lungo adduttore (nel cane omologo del pettineo) trovato il nervo otturatore, asportai buon tratto di ognuno di essi: infine con un taglio verticale esteso dalla regione glutea alla regione posteriore superiore della coscia isolai il nervo grande ischiatico di cui asportai nei vari casi tre o quattro centimetri.

Trascorsi otto giorni riaperta per una piccolissima parte la incisione fatta in corrispondenza del triangolo crurale (fossa ileo-pettinea), legai l'arteria femorale.

In seguito al taglio dei nervi sopra enumerati, gli animali presentarono paralisi dell'arto posteriore destro, che nei primi giorni trascinavano poggiando al suolo la superficie dorsale del piede, sulla quale si stabilì una soluzione di continuo di grandezza variante nei diversi casi, da quella di una moneta da due centesimi a quella di una moneta da una lira, a margini regolari, leggermente rilevati, tagliati a picco; verso l'ottavo o decimo giorno i cani cominciavano a tenere l'arto stesso in flessione, con la gamba piegata verso la coscia, di modo che esso restava sospeso sul suolo; passati pochi giorni i cani tornavano a camminare tentando di poggiare la zampa destra, ma di solito urtavano contro terra l'estremità del piede, che si fletteva e faceva battere la superficie dorsale, la quale era continuamente strisciata, onde l'ulcerazione, pur non ingrandendosi notevolmente, persisteva.

Durante la vita dei tre animali in esperimento paragonando tra loro

i due arti, si rilevavano come differenze una notevole diminuzione del tono, e una perdita in volume dei muscoli dell'arto destro operato.

All'autopsia dei tre animali fatta rispettivamente dopo quarantacinque, novanta e centotrentacinque giorni di esperimento, riscontrai obliterazione completa del vaso legato; i monconi dei nervi resecati furon trovati a distanza l'uno dall'altro.

I muscoli dell'arto destro presentavano modificazioni notevoli, specie quelli del gruppo antero-esterno della gamba, che apparivano di colorito rosa-chiaro, e di volume notevolmente diminuito; nella coscia le modificazioni stesse erano meno spiccate, e meglio si apprezzavano negli animali lasciati più a lungo in vita.

Serie XIII. — Cani 7, 8. Asportazione del tratto lombo-sacrale del simpatico addominale; legatura dell'arteria femorale.

Aperta la cavità addominale lungo la linea alba con un'incisione che partendo al di sopra della cicatrice ombelicale arrivava alla sinfisi pubica, coperta la massa intestinale con pezze calde e sterilizzate la sollevavo in alto ed a sinistra; indi inciso il peritoneo parietale in corrispondenza del cordone limitante simpatico di destra mettevo questo allo scoperto, spostando verso destra la vena cava inferiore e verso sinistra il muscolo psoas-iliaco. L'asportazione del simpatico addominale era fatta lentamente isolando man mano dai suoi rapporti, e allontanando il lungo tratto lombo-sacrale con i gangli intercalativi, in modo da interrompere la innervazione simpatica dell'aorta molto al di sopra della sua divisione nei grandi tronchi terminali, e da isolare i filamenti che si allontanano lungo le arterie iliache dai plessi simpatici addominali aortico ed ipogastrico.

Gli animali si rimisero in breve tempo dall'atto operativo e non mostrarono di risentirne gravi effetti; la temperatura dell'arto posteriore destro prima leggermente elevatasi, tornò normale entro otto a dodici giorni, dopo di che in quindicesima giornata feci la legatura dell'arteria femorale nel terzo superiore della coscia nel solito sito di elezione.

All'autopsia fu accertata la riuscita delle operazioni fatte, l'obliterazione completa dei vasi legati, senza rilevare alcuna differenza nelle condizioni di nutrizione dei due arti posteriori di ciascun animale.

Serie XIV. — Cani 9, 10, 11. Resezione dei nervi crurale, otturatore, grande ischiatico; asportazione del tratto lombo-sacrale della catena laterale simpatica; legatura dell'arteria femorale.

Allo scopo di abolire ogni influenza nervosa sul circolo collaterale, consecutivo alla legatura dell'arteria femorale, in tre cani asportai in primo tempo il tratto lombo-sacrale del simpatico, in secondo tempo, quando era avanzata la cicatrizzazione della ferita operatoria dell'addome, estirpai buon tratto dei nervi grande ischiatico, crurale e

otturatore e dopo cinque giorni, utilizzando la incisione fatta per recidere questi due ultimi nervi, legai l'arteria crurale.

Le diverse operazioni, eseguite nell'ordine indicato, riuscirono nei tre animali di questa serie, i quali nei primi giorni strisciavano al suolo l'arto paralizzato, mentre verso il decimo giorno vi era contrattura tale da far tenere il piede sollevato dal suolo, ma essa però cedeva intorno al quindicesimo o diciottesimo giorno; a carico dell'arto destro si notava inoltre diminuzione di volume e presenza sulla superficie dorsale del piede di una soluzione di continuo rotondeggiante, di grandezza diversa, a margini netti e regolari, di profondità varia.

All'autopsia fu riscontrata obliterazione del vaso legato, scontinuità dei nervi di cui era stato asportato un tratto notevole, le estremità dei monconi recisi erano rigonfie e in un caso dal moncone centrale dello sciatico partivano due sottili fasci di fibre, i quali però non raggiungevano il moncone periferico alquanto distante.

I muscoli dell'arto operato, specialmente nella gamba, si presentavano ipotrofici, di colorito rosa chiaro e tanto più quanto più a lungo era durato l'esperimento dei tre animali lasciati in vita rispettivamente per quarantacinque, novanta e trentacinque giorni.

In questa serie di esperimenti malgrado l'abolizione completa dell'innervazione dell'arto, la circolazione collaterale si stabilì come a nervi integri, e non si notarono altri fenomeni d'interesse, oltre quelli soliti a manifestarsi successivamente al taglio dei nervi principali dell'arto posteriore e in singolar modo dello sciatico.

Come per lo studio sulla genesi del circolo collaterale del padiglione dell'orecchio del coniglio, così anche per quello dell'arto posteriore del cane volli aggiungere un secondo gruppo di ricerche.

I risultati ottenuti dagli esperimenti compresi nella serie quattordicesima, dimostrano che la circolazione collaterale nell'arto posteriore del cane in seguito alla legatura dell'arteria crurale nella coscia, si stabilisce prontamente ancora quando sono lesi tutti i tronchi nervosi, in cui decorrono fibre vasomotrici per l'arto stesso. Mi sembrò quindi opportuno istituire altre serie di esperimenti, riunite nel gruppo quarto, dirette a meglio provare lo stabilirsi della circolazione collaterale all'infuori di ogni influenza nervosa.

Le nuove esperienze differiscono dalle precedenti perchè il laccio invece che sulla arteria femorale all'uscita dall'arcata crurale fu posto sull'arteria iliaca esterna; di guisa che la formazione del circolo collaterale nell'arto era resa molto più difficile. Infatti anzi che determinarsi subito tra rami dell'arteria femorale superficiale e rami dell'arteria profonda del femore, doveva prima stabilirsi tra diramazioni dell'arteria iliaca esterna e diramazioni della iliaca interna o ipogastrica. Quanto al resto fu adottato un procedimento simile a quello tenuto nel prece-

dente gruppo di ricerche, praticando cioè in una serie la legatura semplice, in altre facendo precedere questa da lesioni nervose varianti in ogni serie.

Gruppo IV. — *Serie XV.* — Cani 12, 13, 14. Legatura dell'arteria iliaca esterna.

Per legare l'arteria iliaca esterna ho condotto l'operazione nel modo seguente: con un taglio lievemente arcuato praticato in corrispondenza del quadrante inferiore destro dell'addome ho inciso i muscoli obliquo esterno ed obliquo interno in prossimità del tratto ove, riunendosi all'aponeurosi del muscolo lungo del dorso, formano la fascia dorso-lombare; indi ho interrotto la fascia ileo-lombare, risultante dall'unione della porzione tendinea del muscolo trasverso dell'addome con l'aponeurosi del muscolo psoas-iliaco; poscia scostato il tessuto retroperitoneale e messo allo scoperto il muscolo grande psoas, sulla superficie ventrale del quale passano incrociandosi il muscolo piccolo psoas col suo lungo tendine e l'arteria iliaca esterna, ho isolata e legata questa al disopra della femorale profonda, la quale origina prima che il vaso principale passando al di sopra del piccolo psoas, si renda rispetto ad esso laterale.

Nulla di rimarchevole notai nei tre animali in seguito alla legatura, meno un transitorio abbassamento di temperatura dell'arto destro, presto corretto, mentre gli animali furon lasciati in vita rispettivamente quarantacinque; novanta, centotrentacinque giorni. All'autopsia riscontrai il vaso legato perfettamente obliterato; le masse muscolari di colorito e volume presso che uguali in entrambi gli arti.

Serie XVI. — Cani 15, 16, 17. Resezione dei nervi crurale, otturatore, grande ischiatico; legatura dell'arteria iliaca esterna.

Negli animali di questa serie, con i tagli soliti, venne praticata a destra le recisione ed asportazione di un notevole tratto di tutti i nervi, che distribuivano i loro rami al territorio dall'arteria femorale, la quale fu legata al di sopra della femorale profonda sei giorni dopo la sezione dei nervi. Durante i giorni di esperimento, in numero di quarantacinque, novanta, centotrentacinque, fu notato l'atteggiamento dall'arto destro, manifestatosi in ogni caso dopo il taglio dei nervi, e la formazione di un'ulcerazione sulla superficie dorsale del piede; nel cane segnato col numero sedici la soluzione di continuo raggiunta la grandezza di una moneta da una lira, andò dopo alquanti giorni lentamente restringendosi e poco prima che l'animale fosse ucciso essa era già completamente cicatrizzata; gli arti paralitici erano lievemente ipotrofici rispetto a quelli sani.

All'autopsia fu riscontrata l'obliterazione totale dei vasi legati e la scontinuità dei nervi resecati. I muscoli della gamba a destra erano pallidi e di volume inferiore a quello dei muscoli della gamba sinistra;

gli stessi fatti quantunque meno spiccatamente si rilevavano al confronto dei muscoli della coscia destra con quelli della sinistra. Non si notò neanche alla necroscopia alcun dato che accennasse esclusivamente a gravi disturbi di circolazione, nell'arto posteriore destro degli animali ai quali era stata abolita l'innervazione del territorio di distribuzione del vaso chiuso.

Serie XVII. — Cani 18, 19. Resezione dei nervi gluteo superiore, piccolo ischiatico o gluteo inferiore, pudendo interno, femoro-cutaneo posteriore; legatura dell'arteria iliaca esterna.

In due cani mediante un taglio esteso dalla spina iliaca posterior superiore al terzo superiore del femore, staccati in parte dalle loro inserzioni all'osso iliaco i muscoli glutei in modo da ottenere un largo campo, raggiunta e messa così allo scoperto la piccola incisura ischiatica; attraverso il forame ischiatico corrispondente, dopo scostati i muscoli del fondo del perineo, furono preparati i nervi sopra enumerati, che vennero quindi recisi mentre si trovavano ancora, vicini tra loro, nel piccolo bacino.

I cani uccisi l'uno dopo quarantacinque, l'altro dopo novanta giorni, si ristabilirono in breve tempo da questa prima operazione; dopo otto giorni dalla quale fu fatta la legatura dell'arteria iliaca laterale, senza che gli animali stessi mostrassero in vita, all'infuori di quelli precedentemente riferiti, alcun fatto notevole a carico dell'arto operato.

All'autopsia non si rilevò nulla di importante, mentre venne constatata la riuscita degli atti operativi.

Da questi esperimenti emerse che il circolo collaterale nell'arto posteriore dei cani si era stabilito dopo la legatura dell'arteria iliaca esterna, quantunque fossero recisi i nervi, che si distribuiscono al territorio di quei vasi i quali inviano anastomosi all'arteria chiusa.

Serie XVIII. — Cani 20, 21, 22. Resezione dei nervi crurale, otturatore, grande ischiatico; gluteo superiore, gluteo inferiore, femoro-cutaneo posteriore, pudendo interno; asportazione del tratto lombo-sacrale del simpatico; legatura dell'arteria iliaca esterna.

I cani compresi in questa serie furono sottoposti a tre atti operativi condotti secondo la tecnica precedentemente indicata e consistenti il primo nell'estirpazione della porzione lombo-sacrale della catena laterale simpatica; il secondo, praticato dopo dieci giorni, nella resezione tanto dei nervi spinali del territorio dell'arteria iliaca esterna, quanto di quelli del territorio dei vasi che inviano rami anastomotici all'arteria anzi detta; il terzo, eseguito dopo altri cinque giorni, nella legatura dell'arteria iliaca laterale.

Gli animali furono lasciati in vita rispettivamente quarantacinque, novanta, centotrentacinque giorni, nel quale tempo l'arto posteriore

destro di ciascuno di essi prese l'atteggiamento caratteristico e si formò sul dorso del piede una ulcerazione coi caratteri soliti; l'arto poco a poco presentò diminuzione di tono e di volume delle masse muscolari.

All'autopsia fu riscontrata l'obliterazione completa dei vasi legati, i monconi dei nervi resecati vennero trovati rigonfi e distanti; nel cane ventunesimo dal moncone centrale dello sciatico partiva un fascio di fibre, che però non arrivava al moncone periferico; le masse muscolari nella gamba destra apparvero assai diminuite di volume e di colorito giallo-roseo, quelle della coscia presentarono in minor grado le stesse modificazioni.

Esaminando i risultati ottenuti col terzo e quarto gruppo di esperimenti, si desume che malgrado il taglio di tutti i nervi dell'arto posteriore del cane e l'asportazione del tratto lombo-sacrale del simpatico, si può praticare la legatura dell'arteria femorale non solo al di sotto dell'origine della femorale profonda, ma anche al di sopra, senza che in alcun caso non soltanto manchi ogni segno di gangrena dell'arto stesso, ma ancora senza che avvengano gravi disturbi di circolo nella parte, o tali da attribuire principalmente a difetto dell'irrorazione sanguigna.

Questo risultato che contraddice le ricerche addotte in sostegno della teoria nervosa sulla genesi della circolazione collaterale, non spiega però a quali fattori questa sia dovuta.

Per chiarire i lati ancora oscuri della quistione esporrò i risultati ottenuti da altre ricerche, cioè dalle misurazioni della pressione e dagli esami istologici da me fatti.

Per quel che riguarda le valutazioni della pressione ho rinunziato a ricercare la pressione generale prima e dopo la legatura, poichè oramai, come ho già ripetuto, gli esperimenti di *Cohnheim*, *Marey*, *Lichtheim*, *Talma*, *Cavazzani* hanno stabilito, conformemente ai principî generali dell'emodinamica, che in seguito alla chiusura di uno o più grandi vasi la pressione generale si eleva assai limitatamente e per brevissimo tempo.

Posto ciò ho rivolto la mia attenzione allo studio del comportamento della pressione nelle vie anastomotiche dei vasi legati; ricerca questa sinora completamente trascurata. A questo scopo riuscendo difficile in un animale di

taglia non molto grossa, preparare in vita un ramo arterioso anastomotico dell' arto posteriore, ed essendo ancora più difficile innestarvi una cannula, di tale calibro da permettere per un certo tempo il passaggio del sangue, necessario a muovere la leva scrivente, praticai l' esperimento in modo da renderlo facile e da avere con esattezza la pressione esistente in tutto il territorio anastomotico tra arteria femorale profonda ed arteria iliaca interna, seguendo una disposizione simile a quelle con le quali *Frank* e *Siawcillo* hanno potuto valutare la pressione in piccoli vasi ed anche in territorî capillari.

Per ottenere la pressione ricercata nei cani ai quali era stata praticata a destra la legatura della femorale al di sopra della femorale profonda, chiusa questa al suo punto di origine, innestavo subito nel tratto periferico di essa una cannula di vetro di calibro adatto; di guisa che la pressione del sangue in questa contenuto indicava la pressione del sangue esistente nel territorio delle anastomosi: poichè all' arteria femorale profonda dalla periferia non poteva giungere che il sangue circolante nelle anastomosi tra essa e l' arteria ipogastrica. La ricerca praticata con un apparecchio di *Ludwig* a tamburo girante e manometro a mercurio fu ripetuta quattro volte, ossia due su cani con semplice legatura dell' arteria iliaca-laterale, dopo quarantacinque giorni dalla legatura in un caso e dopo novanta nell' altro, e due su cani con recisione di tutti i nervi dell' arto, asportazione del tratto lombo-sacrale del simpatico e legatura dell' arteria iliaca esterna, dopo periodi di tempo uguali a quelli avanti indicati.

Il tracciato sui cani, in narcosi morfino-cloroformica, venne preso, sia a destra lato operato, che a sinistra lato sano, per istituire il confronto.

I risultati delle ricerche chimografiche furono concordi e dimostrarono che la pressione nel territorio anastomotico a destra era assai superiore.

Questo risultato ottenuto costantemente e nella stessa misura tanto nei casi di semplice legatura vasale, quanto nei casi di chiusura dell' arteria e abolizione dell' innervazione, apparve ancora più evidente dalle ricerche sulla pressione san-

guigna fatte nel cane ventesimo, in cui, alle misurazioni della pressione nel territorio anastomotico, fu aggiunta per il confronto la ricerca della pressione del sangue circolante nell' arterie iliache esterne di sinistra, lato sano e di destra lato operato; però avendo innestata in queste la cannula in direzione centrale, il sollevamento della colonna manometrica veniva ad esprimere la pressione laterale dominante nel tronco arterioso da cui si originava il tronco legato alla cannula stessa; così che ottenni anche tracciati indicanti il valore della pressione sanguigna nell' aorta addominale.

Nel cane ventesimo i valori della pressione del sangue espressi in millimetri di mercurio furono:

per la rete anastomotica tra arteria femorale profonda ed arteria ipogastrica a sinistra (lato sano), mm. 27;

per la rete anastomotica tra arteria femorale profonda ed arteria ipogastrica a destra (lato operato), mm. 43;

per l' aorta addominale (pressione laterale), mm. 45.

Le ricerche manometriche, mettono in evidenza un dato nuovo, in quanto dimostrano che in seguito alla legatura di un vaso nelle vie anastomotiche tra questo ed i vasi pervî vicini, avviene un notevole e duraturo aumento della pressione.

Assodato questo fatto intendo, prima di apprezzarne il valore, riferire brevemente i risultati delle ricerche istologiche le quali riguardano vasi, muscoli e nervi.

Per i vasi volendo fare l' esame delle condizioni istologiche del sistema arterioso sia in vicinanza del punto legato, sia a distanza da esso, presi subito dopo la morte dei cani provocata col taglio dei grossi vasi del collo, dei tratti dell' aorta toracica nella porzione discendente dell' arco e al di sopra del diaframma, dell' aorta addominale in corrispondenza del tronco celiaco e della divisione nelle iliache; inoltre su tutti e due i lati destro e sinistro presi tratti dell' arteria iliaca interna, della iliaca esterna, della femorale profonda, della femorale al di sotto della origine della femorale profonda, della crurale nella regione media della coscia, della tibiale anteriore, dei rami anastomotici tra arteria iliaca in-

terna e femorale profonda, tra arteria femorale profonda e femorale superficiale; tolsi sempre, infine, il vaso legato per tutta la parte obliterata o ispessita.

I pezzi induriti in alcool e inclusi in paraffina, furono tagliati al microtomo e le sezioni vennero colorate con l'ematossilina e l'eosina, col carminio, col metodo di *Mallory* per le fibrille connettivali, originale o modificato da *Ribbert*; col metodo di *Weigert* o quello di *Unna-Tänzer* per le fibre elastiche, adoperati a solo o con l'aggiunta di una colorazione nucleare.

La ricerca istologica fatta per i vasi indicati in ogni animale di esperimento, venne per gli stessi vasi compiuta anche in altri due cani normali (23, 24), uno dell'età di due settimane, l'altro dell'età di cinque anni; allo scopo di studiare prima su cani normali gli stessi vasi, che dovevo esaminare nei cani operati.

Scelsi un cane neonato ed uno adulto per aver agio di stabilire se nei cani in condizioni normali avvengono quelle lievi modificazioni di struttura, che in condizioni fisiologiche si manifestano nelle varie età nei vasi dell'uomo e che sono state illustrate in special modo da *Thoma* (26) e da *Grünstein* (27); e potere così in seguito apprezzare con esattezza le modificazioni dovute esclusivamente alle operazioni subite dagli animali.

Risparmio la descrizione di tutti i preparati e dei particolari di struttura dei singoli vasi di ogni cane, per evitare ripetizioni e mi limito ad esporre i risultati più importanti.

Per quel che riguarda la struttura dei vasi nei cani normali, si rilevano differenze notevoli di spessore delle pareti paragonando quelli del cane neonato a quelle del cane adulto.

Nel cane adulto le pareti stesse hanno spessore doppio o triplo, all'aumento di grossezza partecipano tutte le tuniche, ma in proporzione diversa a seconda della sezione del sistema arterioso cui appartiene il vaso esaminato. L'intima partecipa all'ispessimento in modo evidente solo in un tratto definito cioè nell'aorta, dall'arco alla divisione nelle iliache, e nella sezione prossimale dell'ipogastrica. Nei vasi

anzidetti mentre nel cane neonato l'endotelio riposa quasi da per tutto direttamente sulla membrana elastica interna, nel cane adulto si trova interposto uno strato costituito da un tessuto fondamentale a sottilissime fibrille, sparso di cellule con nucleo rotondeggiante o fusato, molto ricco di cromatina, intorno al quale è disposto il citoplasma finamente granuloso in quantità e maniera variabile, così da conferire all'elemento forma ora sferica, ora allungata o steliata per numerose e sottili ramificazioni che partendo dal corpo cellulare si intrecciano con quelle di cellule vicine.

Le maggiori differenze di spessore però sono a carico della media e dell'avventizia, e precisamente dovute in maggior parte a rilevante aumento del tessuto connettivo, che si trova nella media e nell'avventizia tra gli elementi proprî di esse, ed in minor parte all'aumento di grossezza delle lamine e delle fibre elastiche.

Oltre queste differenze dovute alla diversa età dei due animali, per ciò che riguarda fatti costanti e generali ricorderò che la presenza di fibre muscolari lisce nell'intima ammessa da numerosi autori tra i quali sono *Kölliker* (28), *Remak*, *Bardeleben* (29), *Thoma*, *Aschoff*, *Grünstein*, non mi pare fondata in modo sicuro: non ho mai riscontrato nell'intima delle vere fibre muscolari, ma elementi allungati a nucleo fusiforme; i quali si possono differenziare dalle fibre muscolari lisce, perchè hanno nucleo assai più piccolo sia nel diametro trasverso che nel longitudinale, molto più ricco di cromatina, e citoplasma uniformemente granuloso, più scarso che nelle fibre muscolari, suddiviso in prolungamenti sottilissimi molto lunghi.

La interpetrazione data a questi elementi da *Clavier* e da *Berladsky* i quali li ritengono quali fibre muscolari rudimentali, non mi pare conveniente, perchè i caratteri già rilevati li descrivono come elementi connettivali, onde sembra più giusto riunirli a quel gruppo di cellule connettivali dell'intima, di forma svariata, che vanno sotto la denominazione di cellule di *Langhans* (30) e la cui presenza in molti vasi fu confermata successivamente da *Key-Aberg* (31), *Vialleton*, *Renaut* ed altri.

Forse la presenza di fibre muscolari lisce nell'intima dei vasi è stata ammessa come un fatto frequente e costante in tutto il sistema arterioso, per l' osservazione di quel che si riscontra in taluni punti speciali e ben limitati, mentre ciò deve riconoscersi come un particolare di struttura corrispondente a condizioni speciali.

Invero ho potuto costatare che in corrispondenza dell'origine di ogni ramo arterioso si presenta una tessitura speciale: l' endotelio è a più strati e nel punto di maggiore spessore raggiunge i quattro o cinque, l'elastica interna, tanto del tronco da cui parte il ramo arterioso che in questo, si presenta intorno al punto di origine delaminata, sfrangiata e gli estremi delle fibre provenienti da una parte e dall'altra si incontrano, si ha così un intreccio di fibre elastiche tra le quali si trovano elementi uguali a quelli dello strato sottoendoteliale; nello stesso punto anche le fibre muscolari assumono un comportamento speciale, in quanto invece di formare degli strati circolari o longitudinali ordinati, come nelle vicinanze, costituiscono un reticolato di fibre disposte in vario modo, ma per lo più incrociate.

Questa disposizione dipende dallo speciale andamento della muscolare ed è dovuta al fatto che nel passaggio della tunica media dal tronco di origine in quello del ramo che se ne diparte, le fibredei diversi strati son disposte nella maniera più conveniente.

Accade in vero che se nel tronco vasale le fibre muscolari si trovano disposte in uno strato circolare interno ed uno longitudinale esterno, esse continuandosi nella tunica media del ramo si presentano con disposizione inversa. In questo passaggio al punto di origine del ramo le fibre muscolari dei due strati si intrecciano, e si spingono nell' intima.

Così ove si origina un vaso si ha la presenza di fibre muscolari nell'intima, ciò che non accade altrove nel sistema arterioso.

Un altro fatto caratteristico è costituito dal comportamento compensatorio tra tessuto elastico e tessuto muscolare nella media e nell' avventizia.

Nei vasi a tipo elastico con media ricca di elementi elastici e povera di fibre muscolari lisce, l'avventizia possiede numerose fibre muscolari; mentre man mano che si passa alle arterie a tipo muscolare il rapporto si inverte: la media abbonda di fibre muscolari lisce e non di lamine e grosse fibre elastiche; invece si trovano nell'avventizia numerose lamine e grosse fibre elastiche e poche fibre muscolari.

Quanto ai vasa-vasorum oltre che nell'avventizia, loro sede costante, si possono trovare, quantunque in numero scarso, anche nella media, di solito nella parte esterna di essa conforme alle asserzioni di *Gimbert*, *Köster*, *Plotnikow*, *Forgue* e *Bothezat* (32).

Circa il sistema arterioso dei cani operati lo studio istologico fu eseguito in ogni caso, come ho avanti affermato, su tutte le arterie precedentemente indicate. I dati più interessanti riguardano il processo di trombosi e di sostituzione del trombo consecutivo alla legatura; le modificazioni di struttura nei tratti situati al di sopra e al di sotto del punto obliterato; le modificazioni di struttura delle pareti vasali nelle vie anastomotiche tra femorale profonda e ipogastrica, tra femorale superficiale e femorale profonda dalla parte dell'arto operato.

Le variazioni di struttura furono riscontrate anche nei cani uccisi dopo quarantacinque giorni di esperimento, ma in quelli lasciati in vita novanta o centotrentacinque avendo seguito una più lunga evoluzione ed un maggiore sviluppo si mostrarono più evidenti.

Per abbreviare la esposizione mi limito a far conoscere lo stadio più avanzato delle modificazioni trovate, descrivendo i preparati dei vasi di un cane ucciso centotrentacinque giorni dopo la legatura dell'iliaca esterna.

Nelle sezioni colorate per lo studio del tessuto elastico si nota che in vicinanza della legatura la membrana elastica interna è rigonfia, interrotta in più punti e presenta lunghi lembi sollevati, presi nel tessuto di sostituzione del trombo; le fibre elastiche della tonaca media e dell'esterna sono meno intensamente colorate delle normali, spesso segmentate o granulose.

Con i comuni metodi di colorazione si osserva che il tessuto di sostituzione del trombo riposa sulla membrana elastica interna, priva di rivestimento endoteliale; in vicinanza della detta membrana, tutto in giro, la massa del trombo è costituita da un tessuto fondamentale percorso da sottilissime fibrille e sparso di elementi cellulari di forma varia; nella parte centrale invece si trovano piccoli blocchi di sostanza omogenea, uniformemente colorata, senza particolari di struttura ad eccezione di scarsi elementi che qualche volta in piccolo numero si spingono nell' interno di tali masse. Tra questi blocchi si trova un tessuto formato in gran parte da cellule fusiformi con nucleo allungato circondato da protoplasma disposto ai due poli, meno frequenti sono le cellule stellate e le rotondeggianti; gli elementi disposti tra le masse di aspetto ialino, percorrendo direzioni varie, formano una rete nelle cui maglie sono compresi i blocchi anzi detti e granuli di pigmento giallo-bruno liberi o inglobati da cellule.

Nel tessuto che occupa il lume vasale si scorgono inoltre in numero rilevante capillari diretti in vario senso, costituiti da un sottile strato di cellule endoteliali circondate da elementi fusiformi simili a quelli sopra descritti, disposti in due o più ordini; oltre i capillari si notano degli ampî spazî contenenti globuli bianchi e rossi del sangue conservanti tutti i loro particolari di struttura normale; questi spazî sono all'interno rivestiti da una serie di cellule molto appiattite, di cui si scorge in profilo il nucleo allungato con molta cromatina a zolle avvicinate ed il protoplasma scarso, schiacciato; queste lacune sono circondate dalle solite cellule con grande nucleo allungato, ricco di sostanza cromatica in fitta rete, e con abbondante protoplasma disposto nella direzione del maggior asse e assottigliantesi in due o più prolungamenti.

Dai preparati allestiti col metodo di *Weigert* e con colorazione complementare al carminio boracico, si rileva un particolare degno di nota.

Nel tessuto di sostituzione specie intorno ai capillari ed alle lacune vascolari si trovano sottilissime fibrille elastiche; grazie la doppia colorazione si possono rilevare i rapporti che

esse hanno con gli elementi cellulari; infatti le più sottili fibrille elastiche sono alla periferia delle cellule, senza alcuno spazio interposto, seguono l'andamento del contorno cellulare e talora si continuano sui prolungamenti; nei vasi di maggior calibro si riscontra una vera membrana elastica al di sotto dell'endotelio e oltre le fibre sottili ancora unite alle cellule, se ne trovano talune piuttosto grosse già distinte e isolate.

Nella membrana media le fibre muscolari sono assottigliate, coi nuclei rimpiccoliti e fortemente tinti; in qualche punto esse restano meno regolarmente disposte che nei vasi normali, spostate da piccoli spazî chiari, sparsi talvolta di granuli; qua e là la tunica media è percorsa da vasi che si avanzano verso la parte centrale dell'arteria obliterata.

Nell'avventizia si trovano poche alterazioni degne di nota, non si riscontra di anormale che la presenza di scarsi elementi di infiltrazione e di numerosi vasi prevalentemente capillari.

A maggiore distanza dal punto legato, in continuazione del tratto occupato dal tessuto di sostituzione del trombo, il lume vasale è ridotto per la presenza di un tessuto che si avanza all'innanzi della membrana elastica interna restringendo il lume stesso in varia misura a seconda del grado di sviluppo, tanto più notevole quanto minore è la distanza dal punto legato.

Questo tessuto che limita l'ampiezza del lume vasale e si avanza circolarmente in modo quasi regolare è costituito da una sostanza fondamentale e da elementi cellulari, che presentano lievi differenze di distribuzione e di forma, al confronto della parte del tessuto stesso che è posto in vicinanza della membrana elastica interna e quella che resta in vicinanza del lume residuale.

In prossimità della elastica interna la sostanza fondamentale è abbondante, percorsa da numerose sottilissime fibrille, tra le quali si trovano cellule di forma allungata con citoplasma finamente granuloso, assottigliato in due o più estremità e nucleo piccolo intensamente colorabile; grado a grado

verso il lume del vaso la sostanza fondamentale diventa meno abbondante, le fibrille non sono più fittamente avvicinate, anzi nella parte più centrale esse si possono distinguere sottilissime, formanti un reticolo a maglie larghe, in cui si notano cellule in maggioranza allungate con prolungamenti assai sottili e tali che si seguono in qualche caso per buon tratto.

Il lume residuo del vaso è limitato da uno strato regolare paragonabile al normale rivestimento endoteliale dell'intima.

Nei preparati allestiti col carminio e col metodo di *Weigert* si trovano nel tessuto neoformato ora descritto numerose fibre elastiche, di solito brevi e regolari, talora notevolmente lunghe, discretamente grosse, e a decorso ondulato; le prime sottili e piccole sono disposte sui margini di elementi cellulari fusiformi, le seconde sono a piccola distanza dalle cellule, e indipendenti da queste. Circa a metà dello spessore del tessuto di nuova formazione, in parecchi casi, le fibre neoformate si riscontrano numerose ed avvicinate, in guisa da formare come un anello posto tra la membrana elastica interna ed il lume vasale rimasto.

La struttura dei vasi anastomotici, tra l'arteria iliaca esterna e la femorale profonda, tra questa e la femorale superficiale, presenta dalla parte dell'arto operato notevoli modificazioni in confronto con quella degli stessi vasi dell'arto normale.

Nei preparati per lo studio del tessuto elastico si osserva nelle pareti vasali dei rami anastomotici del vaso chiuso, che la membrana elastica interna è normale; il tessuto elastico nella tunica media è molto più abbondante che in condizioni ordinarie: si trovano numerose fibre grosse, lunghe, spesso fuse più o meno completamente agli estremi, in modo da costituire delle lamine di cui talora nello spessore della media si trovano da quattro a sei, in mezzo a queste membrane disposte concentricamente si trovano numerosissime fibre dirette per lo più in senso circolare, di grossezza varia e frequentemente suddivise agli estremi.

In grande numero si vedono partire dalla lamina più interna della membrana elastica esterna delle fibre che mentre sono riunite o vicinissime alla base, mano mano si allonta-

nano le une dalle altre avanzando nella media e nello stesso tempo suddividendosi in guisa da dare molte ramificazioni non ondulate, sottili, le quali ripiegando tra le lamine e le fibre della media si dispongono parallelamente ad esse ed accrescono la quantità degli elementi elastici disposti circolarmente.

Lo stesso fatto con minor frequenza si osserva per la membrana elastica interna, dalla superficie esterna della quale partono simili cespugli con ramificazioni, che si spingono nella media e si dispongono in senso circolare.

Le lamine e le fibre elastiche dell'avventizia appaiono ispessite.

Nei comuni preparati si trova l'intima normale; la media notevolmente aumentata di spessore, con fibre muscolari ingrandite, a protoplasma abbondante finissimamente granuloso, e nucleo grande allungato con reticolo cromatico più lasso del normale a piccole masse di cromatina sparse.

Il connettivo interposto agli elementi muscolari ed elastici della media è notevolmente aumentato e provvisto di numerose fibrille.

L'avventizia, sebbene modicamente, è anch'essa ispessita per aumento di grossezza delle lamine e fibre elastiche e per una maggiore abbondanza di sostanza connettivale.

I cambiamenti di struttura sopra descritti furono riscontrati sempre dopo la legatura vasale, tanto nei cani a nervi integri quanto in quelli a nervi recisi; così che anche le modificazioni di struttura delle pareti vasali risultarono indipendenti dalla presenza e dall'integrità dei tronchi nervosi.

L'esame dei preparati pose così in evidenza dei fatti, sui quali mi intratterrò brevemente.

Riguardo al processo di sostituzione del trombo ho potuto constatare che la parte principale è compiuta dagli elementi di sostegno dell'intima e dalle cellule connettivali degli altri strati; ciò è conforme alle vedute di *Weigert* (33), *Burci* (34–36), *Ribbert* (37–38), *Muscatello* (39-40), *Merkel* (41) e contrario a quelle di *Waldeyer*, *Thiersch*, *Baumgarten* (42), i quali attribuiscono l'azione principale all'endotelio, che taluni ritengono dotato della proprietà di produrre connettivo; mentre

nella sostituzione del trombo si rileva che l'endotelio resta come tessuto di rivestimento e si spinge con uno strato quasi sempre unico nelle fessure e nelle cavità del trombo, le quali spesso essendo in comunicazione col lume vasale o con i *vasa-vasorum* formano delle vere lacune vascolari.

I vasi che, provenendo da quelli preesistenti nelle pareti dell'arteria legata, si avanzano accompagnati da elementi connettivali nello spessore del trombo, si provvedono, quando raggiungono un certo calibro, di fibre elastiche sparse, di cui talune riunendosi danno luogo talvolta alla formazione di una vera membrana elastica posta al di sotto dell'endotelio.

L'istogenesi di queste fibrille elastiche del tessuto di sostituzione del trombo è evidente, specie intorno ai vasi neoformati ove, come ho già esposto, si scorgono cellule allungate a nucleo fusato ricco di cromatina, le quali alla periferia del corpo cellulare presentano brevi ed esilissime fibre elastiche, che non si possono in alcun modo ritenere indipendenti, mentre le fibre più sviluppate si scorgono separate dalle cellule.

Pare a me in base a queste constatazioni di fatto, che le fibre elastiche traendo origine da cellule, che si possono quindi chiamare elastogene, sia giusto riconoscere come esatta la genesi cellulare delle fibre stesse, sostenuta da *Jores* (43–45), *Loisel* (46), *Panzini* (47-48), *Retterer* (49), *Deutschmann* (50), *D' Urso* (51,) *Taddei* (52), *Minervini* (53), *Vigliani* (54), contrariamente a *Gerber* (55), *Henle* (56), *Reichert*, *Rückhard*, *Brunn* (57), *Kollmann*, i quali ammettono la provenienza di esso dalla sostanza connettiva fondamentale.

Quanto all'ispessimento dell'intima, per proliferazione dello strato sottoendoteliale al di sopra e al di sotto del punto legato, oltre il tratto occupato dal tessuto di sostituzione del trombo, si deve riconoscere che il fatto è stato già notato da *Schultz* (58), *Thoma* (59), *Pekelharing* (60), *Apollonio* (61) e che è stata messa anche in evidenza l'esistenza di fibre elastiche nella intima ispessita, in varie condizioni patologiche, dalle osservazioni di *Dimitrijeff* (62), *Jores*, *Fischer* (63), *Ziegler*, *Malkoff*, *Woltke* (64), *Burci*, *Muscatello*.

Ma quel che interessa di questo ispessimento è il fatto,

che esso si trova assai sviluppato in vicinanza del tessuto di sostituzione col quale si confonde e che partendosi da questo punto si avanza sino in corrispondenza dell'origine dei primi rami collaterali del vaso chiuso; in guisa che la proliferazione si estende nei due tratti del vaso nei quali il sangue (secondo i principî fondamentali della fisica, e le prove date da *Marey*, *Talma*, *Cavazzani*, incontrando la massa di obliterazione per l'urto ed il rimbalzo in controcorrente con formazione di vortici, ed elisione di forze) perde della propria pressione e rallenta il suo corso.

Avviene così, che in una sezione del vaso chiuso, in cui a causa della legatura son mutate le condizioni meccaniche, si stabilisce con la proliferazione dell'intima un rimpicciolimento del lume, paragonabile a quello notato dopo la nascita da *Thoma* e da *Westphalen* (65) nelle arterie ombellicali; nelle ipogastriche, nel condotto artero-venoso ed in lieve grado nell'aorta, ed osservato nelle arterie uterine dopo il parto da *Thoma* e da *La Torre* (66).

Il fatto di maggior rilievo è costituito dalle modificazioni riscontrate nei vasi anastomotici dalla parte del lato operato.

Da antico tempo è stato dimostrato che in seguito alla legatura di un vaso i rami anastomotici che stabiliscono comunicazioni tra questo ed i vasi pervî vicini si ispessiscono. Questo fatto che ebbe una completa illustrazione macroscopica, per le ricerche di *Porta* (67), si può affermare manchi quasi completamente di una conveniente illustrazione microscopica; poichè in proposito non esistono nella letteratura che brevi cenni di *Nothnagel* e di *Cavazzani* desunti dall'esame microscopico diretto o da quello istologico di preparati allestiti solo coi comuni metodi e non con quelli adatti alla dimostrazione del tessuto elastico.

Cavazzani, che ha seguìto al microscopio le modificazioni dei rami collaterali consecutive alla legatura del vaso principale, studiando i fenomeni nella lingua della rana, sostiene che le pareti dei vasi anastomotici si modificano sensibilmente in modo assai rapido, e pur riconoscendo che la ricerca sulla rana non permette di precisare in che consistono tali modificazioni, opina che l'ispessimento proviene da una proliferazione degli elementi della parete vasale.

I fatti rilevati da *Cavazzani* e sopra tutto la interpetrazione ad essi data, non sembrano esatti ove si tenga conto che *Cavazzani* seguiva al microscopio solo per breve tempo le variazioni consecutive alla chiusura del vaso e che l'esame durato più a lungo non oltrepassò i quaranta minuti, tempo certamente assai breve, perchè spiegassero la loro azione, sufficiente, modificazioni di circolo capaci di provocare fatti di moltiplicazione negli elementi delle pareti vasali dotati di stabilità notevole.

Nothnagel per le ricerche istologiche da lui eseguite, si limita ad ammettere che l'ispessimento delle vie anastomotiche è dovuto sopra tutto alla media per ipertrofia ed iperplasia delle fibre muscolari, deducendo la prima dall'aumento di volume delle singole fibre e la seconda da un aumento numerico che non si apprezza dalle figure annesse al lavoro.

Come è facile rilevare, le modificazioni dei vasi anastomotici istologicamente sono state poco studiate, per la qual cosa insisto su quanto mi è stato possibile mettere in evidenza, specie con l'aiuto di procedimenti di tecnica non ancora impiegati in questo studio, quali sono i metodi di colorazione del tessuto elastico.

Dalle descrizioni avanti fatte, si rileva che con le colorazioni specifiche appare il tessuto elastico più abbondante nelle vie anastomotiche del lato operato al confronto con quelle corrispondenti del lato sano. Si scorgono fibre assai grosse e numerose fibre sottili disposte in senso circolare ed inoltre, sempre dalla parte del vaso legato, si trova assai sviluppato un sistema di fibre radiali, che nell'altro lato sono scarsissime o appena evidenti.

Ritengo quest'aumento del tessuto elastico dovuto tanto al fatto che, in conseguenza dell'aumento in lunghezza delle singole fibre, queste sembrano più numerose trovandosi più frequentemente sovrapposte nello spessore della parete vasale, quanto al fatto delle numerose ramificazioni di quelle fibre, che partendo dalla membrana elastica esterna e dalla interna si avanzano nella media per disporsi in senso circolare. Queste fibre con le loro diramazioni hanno tutti i caratteri

di quelle che si trovano alla periferia delle cicatrici cutanee descritte da *Jores*, *Pezzolini*, *Minervini*, e sembrano in rapporto con le preesistenti vicine dalle quali non le separa alcuna scontinuità; esse si presentano sottili, regolari, non ondulate, poco intrecciate, di solito parallele, danno divisioni dalle quali originano due o tre diramazioni più sottili ancora ed al punto di divisione mancano ispessimenti.

Per questi particolari da un canto e dall'altro per l'assenza completa di quei particolari di disposizione che presentano le fibre elastiche neoformate di origine cellulare, sono costretto ad ammettere che l'aumento del tessuto elastico sia dovuto ad ipertrofia delle fibre già esistenti ed al ramificare di esse, senza che originino delle fibre le quali si rendano in dipendenti e isolate dalle primitive, senza quindi un reale aumento numerico.

Le fibre muscolari lisce della media nelle vie anastomotiche sono ingrandite con protoplasma abbondante, finamente granuloso, a nucleo allungato, rigonfio, a maglie del reticolo cromatico ampie, chiare.

Nothnagel ammette nelle condizioni sperimentali in cui ho studiato un' iperplasia delle fibre muscolari delle anastomosi arteriose, e numerosi autori tra i quali *Broers*, *Durante*, *Salvioli*, *Busachi*, *Apollonio* sostengono che i nuclei delle fibre muscolari delle pareti vasali, in condizioni svariate, presentano non raramente i segni della cariocinesi o della divisione diretta in due o più nuclei.

A me non è riuscito accertare un vero aumento numerico delle fibre muscolari delle vie anastomotiche nell' arto operato, in confronto con quelle dello stesso tratto del vaso corrispondente dell' arto sano. Non ho mai riscontrato nuclei delle fibre muscolari in alcuna fase cariocinetica, solo ho ripetutamente veduto nuclei di fibre ipertrofiche, rigonfi e a contorno assai irregolare per l'alternarsi di rilevatezze con sinuosità interposte e talora così profonde da dare l'impressione di un nucleo prossimo ad esser diviso da uno o più strozzamenti in due o più nuclei. In questi casi lo stato di ipertrofia delle fibre muscolari e l'aspetto rigonfio dei nuclei, senza però aumento della croma-

tina o modificazioni dell'affinità di colorazione di essa e la mancanza di accenno a divisione del protoplasma, mi hanno fatto pensare piuttosto che alla moltiplicazione per stenosi del nucleo, all'esagerarsi di quei particolari di struttura normale dei nuclei delle fibre muscolari lisce, le quali spesso anche quando non sono ipertrofiche presentano nucleo a contorno irregolare.

Per i fatti sovra indicati non trovando alcun dato in favore della iperplasia dalle fibre muscolari nella media dei vasi anastomotici ispessiti, mi limito ad ammettere la ipertrofia di esse, la quale è dimostrata dai caratteri riferiti.

Circa il connettivo che concorre all'accrescimento in spessore delle pareti vasali, non ho riscontrato segni di aumento numerico degli elementi cellulari, nè ho notato cellule in moltiplicazione; ho rilevato solamente un notevole aumento della sostanza fondamentale e delle fibrille.

Questo modo di comportarsi del tessuto connettivo ispessito risponde a quello sostenuto da *Bizzozero* e da *Penzo* il quale ultimo studiando lo sviluppo del tessuto corneale e del tendineo, potè dimostrare che essi mentre nelle prime epoche della vita guadagnano spessore anche per la moltiplicazione delle cellule connettivali, dopo la nascita invece acquistano grossezza per l'ipertrofia dei fascetti di fibrille, con formazione di nuova sostanza fondamentale.

Per completare lo studio microscopico mi è sembrato opportuno l'esame istologico dei muscoli trovati macroscopicamente alterati, nei cani con taglio dei nervi e legatura del vaso, per stabilire la natura delle alterazioni e metterle in rapporto con le cause che avevan potuto provocarle.

Nelle sezioni longitudinali le fibre muscolari appaiono in grandissimo numero assottigliate con variabile diminuzione del diametro trasverso, ridotto spesso alla metà od anche meno del normale, le striature si mostrano conservate e riconoscibili anche nelle fibre più sottili. Tra le fibre assottigliate se ne trovano talune di grossezza superiore alla ordinaria, di solito con tutti i particolari di struttura normale, solo in qualcuna si riscontrano piccoli spazî ora periferici ora centrali nel sarcoplasma, sul contorno di questi spazî e vacuoli che nell'interno non presentano alcun particolare, sono talora delle piccole masse rotondeggianti o allungate dall'aspetto di nuclei e come questi ben colorati dall'ematossilina.

Il connettivo situato tra i fasci di fibre e tra queste appare notevolmente aumentato con numerosi elementi nucleati, e scarsissime gocciole di grasso e cellule adipose sparse.

Nei tagli trasversi si distinguono più nettamente i nuclei che appartengono veramente al sarcolemma da quelli del connettivo del perimisio e dell'endomisio, i quali nei tagli longitudinali, anche sottili, delle fibre possono apparire al disopra di esse. Nelle sezioni trasversali si nota con maggiore chiarezza che i nuclei del sarcolemma sono piccoli, ricchi di cromatina addensata, ricurvi sul contorno delle fibre e qualche volta lievemente spinti nel corpo di queste; invece i nuclei del connettivo sono rotondeggianti, vescicolosi, talora fusiformi, piuttosto grandi, con reticolo cromatico non molto compatto a piccole masse sparse nelle maglie. Distinguendo così le due specie di nuclei e facendo il confronto tra sezioni di uguale spessore degli stessi muscoli presi ad uguale altezza sul lato sano e su quello operato, mentre si rileva al paragone che nei muscoli dell'arto paralitico vi è un aumento del connettivo con numerosi elementi nucleati, non si trova un vero aumento dei nuclei del sarcolemma, come poteva dubitarsi col solo esame dei tagli longitudinali.

Nei piccoli vasi dei muscoli dell'arto operato, come già a parte era risultato per i grandi vasi, non si riscontra mai alcuna delle alterazioni di essi descritte da *De Giovanni* (68) e da *Lewaschow* (69) ed attribuite al taglio di rami nervosi specialmente del simpatico.

Riassumendo, le fibre muscolari esaminate istologicamente sin dopo 135 giorni dalla recisione dei nervi non presentano altra modificazione, che un assottigliamento con conservazione delle striature e degli altri particolari di struttura ed un aumento del connettivo interposto. Si può quindi concludere che nei muscoli dell' arto posteriore dei cani con legatura dell'arteria femorale o dell'iliaca esterna e con resezione dei nervi, si hanno solamente quelle modificazioni illustrate da *Vulpian*, *Mantegazza*, *Erb* (10-74) *Golgi* e *Bizzozero* (75), *Golgi* (76), *Nathan* (77), *Rindskopf* (78), *Stier* (79), *Morpurgo* e *Bindi* (80), *Ricker* ed *Ellenbeck* (81), in seguito alla sola exeresi nervosa; le quali adesso vengono interpetrandosi per semplici atrofie da inazione e non per atrofie degenerative (così come la reazione degenerativa dei muscoli, consecutiva a taglio dei nervi, viene spiegata quale reazione delle fibre muscolari prive della innervazione), non solo per il fatto che mancano vere e proprie lesioni degenerative, ma perchè compaiono esclusivamente quegli stessi cambiamenti che si manifestano, secondo ha dimostrato *Jamin* (82), allorchè, pur essendo conservati i nervi motori di un muscolo, si costringe questo all'inattività, e quindi a modificazioni del metabolismo di esso, col semplice distacco di un tendine dalla sua inserzione.

L'esame dei tronchi nervosi recisi fu eseguito per stabilire se tutte le fibre del moncone periferico erano degenerate e se i fasci di fibre

rigenerate, che in due casi partivano dal tratto prossimale, eran rimasti indipendenti dal tratto distale del nervo resecato, e poter quindi coi risultati dell'esame istologico assodare con maggior sicurezza, se in tutti i casi di formazione del circolo collaterale a nervi recisi era stata abolita ogni influenza nervosa tardiva; non potendosi pensare ad influenze pronte poichè quanto al circolo collaterale, affinchè non si avveri la gangrena, esso deve stabilirsi assai prima che le fibre di rigenerazione, partendo dal moncone centrale e raggiungendo il moncone periferico, riparino, anche in parte, le estese lesioni nervose dovute a resezione di lunghi tratti dei nervi.

Per avere dei preparati in cui si distinguessero possibilmente tutti gli elementi principali di costituzione della fibra nervosa, colorai delle sezioni, oltre che con i metodi comuni, con il metodo di *Stroebe* e la colorazione complementare alla saffranina, ma anche con questo procedimento i preparati spesso non riescono dimostrativi per tutte le parti delle fibre, specie per la difficoltà di differenziare convenientemente e rapidamente le varie colorazioni.

Dopo diversi tentativi preferii quindi adottare un processo di colorazione delle fibre nervose, dal quale ho avuto risultati soddisfacenti e che si può così riassumere: fissazione dei pezzi in alcool o meglio in liquido di *Müller*, indurimento nella serie degli alcools, inclusione in paraffina; prima colorazione delle sezioni in ematossilina acida di *Ehrlich*, per sei a dieci minuti; lavaggio in acqua; seconda colorazione in soluzione acquosa 1 $^0/_{00}$ di fucsina acida per due a cinque minuti; trattamento con acido fosfomolibdico all' 1 $^0/_0$ per cinque a dieci minuti; lavaggio in acqua sino a che le sezioni perdono fucsina; terza colorazione con soluzione acquosa al 2 $^0/_0$ di orange g.; passaggi successivi in acqua, alcools, xilolo, chiusura in balsamo del Canadà. A questo modo in breve tempo si ha una triplice colorazione con la quale si colorano in violetto (ematossilina) i nuclei del connettivo e delle fibre nervose, in rosso (fucsina) i cilindrassi e la guaina di *Schwann*, in giallo (orange) le guaine mieliniche.

Nei preparati allestiti col metodo ora esposto, in corrispondenza del moncone centrale si trova tutto intorno un tessuto, che lo avvolge ed è costituito da un reticolo di sottili fibrille, su cui riposano numerose cellule rotondeggianti o fusiformi a nucleo sferico o allungato, non grande, con molta cromatina; tra queste cellule si notano in piccolo numero talune piccole con un nucleo che occupa quasi tutto il corpo cellulare, non mancano piccoli capillari. Questo rivestimento spesso verso la superficie di recisione del moncone centrale si continua sui due lati assottigliandosi sino a scomparire.

Nella parte del tronco nervoso avvolta dal rivestimento descritto si trovano gli estremi delle fibre recise; in parte rigonfi, in parte assottigliati, le singole fibre sono allontanate da tessuto connettivo, con

fibrille intrecciate e pochi elementi cellulari sparsi; a breve distanza dal punto di sezione il nervo si presenta normale, tanto per le fibre quanto per il connettivo interposto.

Nel moncone periferico si può dire scomparsa ogni traccia delle fibre nervose al posto delle quali si trovano grossi fasci di cellule fusiformi, addossate strettamente, provviste di citoplasma abbondante a finissimi granuli, racchiudente un nucleo oblungo, nel quale si scorge un reticolo cromatinico sparso di piccole masse; i fasci sono divisi dai sottili setti di connettivo fibrillare. Eccezionalmente dopo 25 giorni dal taglio in qualche punto si notano residui di fibre nervose, rappresentati da resti delle guaine di *Schwann* ispessite, ondulate, limitanti spazî assai ristretti, entro cui non si vedono tracce del cilindrasse nè della guaina mielinica.

In nessuno dei due casi avanti ricordati le fibre di rigenerazione, provenienti dal moncone centrale raggiungevano il moncone periferico.

Esaurita la esposizione degli esperimenti mi tocca adesso esaminare se i fatti messi in evidenza dalle ricerche da me istituite, possano in qualche modo concorrere a chiarire la genesi della circolazione collaterale. Nel fare ciò io cercherò anzitutto di stabilire, in quali rapporti si trovano le teorie sinora emesse, con i risultati degli esperimenti esposti nel presente lavoro.

Come ho accennato in principio i sostenitori dell'importanza del sistema nervoso nella genesi del circolo collaterale, han voluto attribuire all'influenza nervosa uno dei fenomeni più importanti, tra quelli che seguono la legatura di un vaso, cioè la dilatazione delle collaterali anastomotiche, ed hanno avanzato due ipotesi: ammettendo taluni che questa vaso-dilatazione sia di origine nervosa riflessa e dovuta ad uno stimolo esercitato su nervi sensitivi dallo stato anemico, asfittico dei tessuti nel territorio del vaso chiuso; e sostenendo altri che la vaso-dilatazione, pur essendo di origine nervosa riflessa, sia invece da attribuire ad un eccitamento dei nervi sensitivi vasali, provocato dalla diminuita pressione nel vaso legato e nei suoi rami.

Queste ipotesi dovrebbero esser fondate su dati anatomici e sperimentali che sino adesso mancano.

Prima d'ora poco si conosceva sulle terminazioni nervose

motrici e sensitive nei vasi, così che in passato si è ricorso spesso a induzioni per interpetrare molti fenomeni vasomotori. Ad esempio per spiegare il ritorno, abbastanza pronto, del tono nei vasi a nervi recisi è stata ammessa la esistenza di gangli, di centri nervosi autonomi nelle pareti vasali, sostenuta da *Goltz* (83), *Talma*, *Cohnheim*, *Ostroumoff* (84), *Kendall* e *Luchsinger* (85), *Stefani*, *Gergens* (86), *Gergens* e *Weber* (87).

Ma la necessità di apparati nervosi nelle tuniche vasali non è indispensabile, per spiegare il ritorno del tono dei vasi diminuito o scomparso; poichè gli studi di *Weber*, *Gaskell*, *Engelmann* (88-90) sulla elasticità muscolare, e sulle proprietà ritmiche delle cellule muscolari del cuore, quelli di *His* sul movimento del cuore degli embrioni, fanno pensare che anche gli elementi muscolari dei vasi siano automaticamente attivi, tanto nella dilatazione quanto nella restrizione, e che tale attività automatica sia legata alle fasi del metabolismo della sostanza muscolare stessa.

Secondo questo concetto, enunciato da *Luciani* (91) e sostenuto da *Foster* (92), i nervi vasocostrittori sarebbero nervi catobolici e i dilatatori anabolici rispetto al ricambio del sarcoplasma delle fibre muscolari vasali, e spiegherebbero una influenza, la cui assenza brusca risentita immediatamente, verrebbe presto riparata, non essendo indispensabile.

Thoma (93) con un indicazione più particolareggiata ammise come possibile, che modificazioni vasomotorie avvengano perchè dei corpuscoli di *Pacini*, situati nell'avventizia, apprezzando le variazioni della pressione sanguigna, determinano in via nervosa riflessa costrizione o dilatazione vasale, a seconda della diminuita o della aumentata pressione.

L'esistenza di corpuscoli di *Pacini* nelle pareti vasali è stata confermata da *Rachmanow*, *Krause*, *Przewosky*, *Arndt*, *Rattone* (93 *b*), *Hartenstein* (94). Mentre le numerosissime osservazioni di *Salvi* (95) e le mie non hanno lasciato rilevare mai la presenza di detti corpuscoli: forse essi sono stati riscontrati nei tessuti perivascolari; del resto la loro ubicazione e la struttura stessa non sono tali, da farli reputare destinati all'ufficio, che ad essi è stato assegnato da *Thoma*.

Degne di menzione sono le recenti ricerche istologiche di *Dogiel* (96-97) *Schemetkin*, *Smirnoff* (98), le quali dimostrano la presenza di apparecchi terminali sensitivi e motori nell'intima dei vasi; e le ricerche sperimentali di *Heger* (99), *Spallitta* e *Consiglio* (100-101), *Pagano* (102-103) le quali provano che stimoli pressori, termici, chimici agendo, verosimilmente, sull'endotelio vasale possono determinare variazioni di pressione a mezzo di azioni vasomotorie riflesse.

Queste nuove cognizioni da poco acquistate, che potrebbero meglio delle antiche esser utilizzate dai sostenitori dell'origine nervosa del circolo collaterale, perdono ogni imporranza di fronte ai risultati degli esperimenti di *Nothnagel*, di *Talma*, di *Bier* e di quelli da me praticati; dai quali resta dimostrato, che abolita completamente l'innervazione di un arto, non seguendo gangrena alla chiusura del vaso arterioso principale, i fenomeni fondamentali si svolgono allo stesso modo: tanto se la chiusura del vaso vien fatta a nervi integri, quanto se vien praticata a nervi recisi.

Ad infirmare i risultati ottenuti in questo senso da *Bier*, il quale nega l'intervento di azioni nervose nella formazione del circolo collaterale, (avendo egli sperimentato su mammiferi diversi, ai quali legava i vasi subito dopo di aver prodotte lesioni nervose), lo *Stefani* osserva che a dimostrare, che il sistema nervoso non è necessario per la genesi della circolazione collaterale, *Bier* avrebbe dovuto eseguire le ricerche su vasi, il tono dei quali fosse già ristabilito dopo il taglio dei nervi.

Ciò perchè secondo *Stefani* la cessazione del tono può essere una condizione che favorisce il circolo collaterale; anzi egli afferma che l'azione coadiuvante della innervazione, potrebbe appunto consistere nel promuovere una diminuzione del tono vasale, sia per diminuita azione dei vaso costrittori, sia per stimolazione dei vaso-dilatatori.

Questa obbiezione dello *Stefani* è contrastata dalle osservazioni di *Talma*, il quale notò che la vaso-dilatazione consecutiva alla legatura di un vaso principale sembra indipendente da azioni vasomotorie; poichè la stimolazione dei tronchi

nervosi recisi contenenti fibre vasomotrici provoca una più cospicua dilatazione; nello stesso senso depongono le osservazioni di *Nothnagel*, il quale rilevò che mentre l'azione nervosa riflessa provoca una vaso-dilatazione immediata, la dilatazione, invece, delle vie collaterali anastomotiche di un vaso legato è lenta e graduale, e di solito il suo inizio segue a distanza di qualche giorno la legatura. Infine è da tenere in considerazione che la dilatazione da recisione dei vasomotori è un fenomeno temporaneo, mentre la dilatazione delle anastomotiche è un fatto duraturo, ed è anche da notare che la gangrena, nei casi in cui non si stabilisce il circolo collaterale, avviene nei primi giorni, appunto quando per la vasoparalisi, secondo *Stefani*, questo dovrebbe formarsi più facilmente.

A parte queste considerazioni ho voluto risparmiare ai miei esperimenti la obbiezione mossa da *Stefani* a quelli di *Bier;* quindi tenendo conto delle esperienze di *Goltz*, *Ostroumoff*, *Bernstein*, *Luchsinger*, *Kendall*, *Heidenhain* (104), *Grünstein* e dello stesso *Stefani*, le quali provano che il tono perduto dai vasi in seguito al taglio dei nervi, torna in pochissimi giorni, ho fatto, sempre precedere di parecchi dì (sino a quindici) il taglio dei nervi alla legatura.

Evitando in questo modo che anche una limitata influenza nervosa venisse nascosta dalla dilatazione paralitica dei vasi, capace di agevolare il circolo collaterale, ho costatato nei miei esperimenti che la circolazione collaterale si è stabilita in ugual modo nel padiglione dell'orecchio del coniglio e nell'arto posteriore del cane, tanto a innervazione integra, quanto a innervazione parzialmente o completamente abolita.

Con questi risultati, che si riferiscono essenzialmente alla genesi, ai fattori primi ed essenziali del circolo collaterale, non si tende a negare che i fenomeni vasomotori illustrati da *Vulpian*, *Cl. Bernard*, *Lovèn* (105), *Huizinga* (106), *Gaskell* (107), *Edgren*, *Bradfort*, *Masius* e *Vanlair*, *Frank*, sino a *Foster*, *Heger*, *Patrizi* (107bis), *Consiglio*, *Spallitta* e *Tomasini* (108), *Pagano*, *Bayliss* (109), costituiscano dei fenomeni importanti e di grande influenza sulle condizioni del sistema circolato-

rio e che a nervi vasomotori integri questi possano spiegare una azione secondaria nella genesi della circolazione collaterale.

Ma sta di fatto che la interruzione o la soppressione altrimenti procurata di ogni via nervosa non altera in alcun modo lo svolgimento di quelle azioni e di quegli adattamenti, che assicurano la formazione del circolo collaterale: non è quindi in un' influenza nervosa, la quale si può indifferentemente conservare o sopprimere, che si deve riporre la causa costante del fenomeno che si studia.

Alla deficienza della teoria nervosa hanno creduto riparare i fautori della teoria meccanica, ma questa così come è stata enunciata non si può accogliere.

Dimostrato, dalle ricerche più recenti ed esatte, che alla legatura di uno o più grossi vasi succede un aumento lievissimo e fugace della pressione generale del sangue; non si può attribuire la genesi della circolazione collaterale, con permanente dilatazione dei vasi anastomotici e maggior deflusso di sangue, ad un vero e duraturo aumento della pressione generale, il quale manca.

Però se le ricerche sinora fatte sulle variazioni della pressione generale, prima e dopo la legatura di grossi tronchi arteriosi, non hanno rilevato modificazioni notevoli e definitive; non è avvenuto lo stesso nello studio delle modificazioni, che subisce la pressione sanguigna nel territorio dei vasi anastomotici successivamente alla chiusura dell' arteria principale.

Difatti negli animali sottoposti a legatura dell' arteria iliaca esterna, tanto a nervi integri quanto a nervi recisi, valutando dopo quarantacinque o novanta giorni la pressione nel territorio anastomotico tra arteria ipogastrica ed arteria femorale profonda, fu constatato ripetutamente che la pressione nel distretto anastomotico dal lato operato era assai aumentata rispetto alla normale, rappresentata da quella del lato sano. Nello stesso tempo risultò che l' elevazione della pressione era così notevole, da raggiungere quasi la pressione del grosso tronco arterioso pervio più vicino, quella cioè dell' iliaca interna, attraverso i rami della quale il sangue

giungeva nel territorio delle anastomosi con l'arteria femorale profonda, chiusa, durante la ricerca manometrica, alla sua origine.

Questo aumento duraturo della pressione non si può mettere in relazione con un'influenza nervosa, considerato che si può sopprimere l'innervazione della parte, senza che il fatto si modifichi; nè si può riferire ad un aumento della pressione generale, perchè è stato dimostrato che esso manca, ovvero è trascurabile e transitorio.

Se si indagano le modificazioni, stabilitesi per l'esperimento, le quali si posson mettere in rapporto con il fatto notato, si trova che cambiamenti notevoli avvengono in seguito alla chiusura di un vaso principale solamente in quel territorio del vaso chiuso che resta a valle della legatura. Effettivamente appare manifesto che immediatamente alla legatura, nei rami posti oltre il punto obliterato, essendo impedito l'afflusso del sangue, la pressione normale prima esistente vien grandemente diminuita; allo stesso modo è evidente che le vie collaterali anastomotiche, attraverso le quali arriva il sangue nel territorio del vaso chiuso, in seguito alla legatura guadagnano permanentemente, aggiungendolo al proprio, il distretto di distribuzione del vaso legato e quindi le vie di deflusso a questo appartenenti in precedenza.

Le due nuove condizioni di circolo sopra indicate, che si stabiliscono durevolmente dopo la legatura di un vaso, nel territorio delle anastomosi tra esso e i vasi pervî vicini, spiegano in base a principii concordemente riconosciuti i momenti più importanti del circolo collaterale: l'aumento di velocità della corrente sanguigna nelle vie anastomotiche, la dilatazione di queste, l'aumento di spessore delle pareti vasali delle medesime.

Effettivamente in seguito alla legatura ed alla enorme diminuzione di pressione, che subito avviene a valle del punto chiuso, cedono o scompaiono le resistenze che prima incontrava il sangue proveniente dalle vie collaterali anastomotiche; così che resta facilitato in esse il decorso del sangue, con un'agevolazione che è accresciuta e conservata dalle nuove

molteplici vie di efflusso, le quali mentre prima appartenevano al vaso chiuso, passano nel dominio de' vasi di afflusso pervî.

A causa di questa grande diminuzione di resistenze aumenta la velocità del sangue, perchè la forza F di cui esso era dotato nelle vie anastomotiche e che si decomponeva, secondo la nota formula $F=P+V$, in una forza P impiegata a vincere le resistenze ed in una forza V destinata a mettere in moto il liquido, viene a modificarsi nella proporzione, nel rapporto tra P e V.

Diminuendo la quantità di forza prima consumata nel vincere resistenze che sono scomparse o attenuate, se resta costante il valore F della pressione del sangue nel tronco pervio da cui partono le anastomosi, la quantità di forza risparmiata nel vincere ostacoli minori, si tramuta anche essa in forza che spinge l'onda sanguigna; onde avviene quell'aumento di velocità della corrente, nelle vie di comunicazione aperte, che è universalmente riconosciuto.

Si aggiunga che all'origine delle vie anastomotiche, per le quali arriva il sangue, la pressione, come già si è visto, non solo si mantiene, ma aumenta malgrado le diminuite resistenze a valle. Questo fatto che è apparentemente in contraddizione col principio, che diminuendo gli ostacoli al deflusso di un liquido la pressione di esso si abbassa, viene spiegato considerando che a cagione delle numerosissime vie di deflusso, che i vasi anastomotici guadagnano permanentemente, avviene in essi una trasmissione della pressione dei grossi vasi da cui partono. Questa spiegazione è conforme a quel che hanno ammesso *Albertoni* e *Stefani* (110), *Barlow* (111) e ha dimostrato recentemente *Nicolls* (112) il quale, sperimentando in un sistema chiuso di tubi elastici, trovò che alla chiusura di un condotto principale, la pressione aumenta notevolmente nei rami collaterali anastomotici; così come resta provato per il sistema circolatorio animale dalle ricerche qui riferite.

Non è difficile provare che la trasmissione della pressione dell'arteria ipogastrica nelle vie anastomotiche tra essa e l'ar-

teria femorale profonda, che vien rilevata come un aumento di pressione nel distretto delle anastomosi, è anche causa della vaso-dilatazione.

In effetti a dimostrare che questa è la vera ragione della dilatazione e non l'influenza nervosa, a parte il fatto che si verifica ugualmente ad innervazione distrutta, si ha che anche a nervi integri, non si può attribuire la dilatazione dei vasi anastomotici a rilasciamento della contrattilità per cessata azione dei vaso-costrittori, nè a dilatazione attiva per stimolazione dei vaso-dilatatori; perchè essa non avviene immediatamente dopo la legatura, è permanente, e si accompagna ad ispessimento delle pareti vasali.

Invece l'aumento duraturo della pressione locale è la nuova condizione che spiega facilmente la dilatazione e l'ispessimento; poichè evidentemente la trasmissione della pressione dei grossi vasi pervî da cui provengono i vasi anastomotici e quindi l'aumento di pressione in questi, provocano la dilatazione dei vasi stessi sottoposti ad una causa deformante superiore alla ordinaria; ad equilibrare la quale essi devono conseguentemente compiere un lavoro, cui le pareti da principio normali non sono del tutto sufficienti.

L'aumento della velocità e della pressione del sangue che scorre nelle vie anastomotiche e l'ampliamento del lume di esse, concorrono grandemente a ristabilire le condizioni di circolo e di nutrizione perturbate in seguito alla legatura; perchè, sia l'elevazione di pressione e l'aumento di velocità del sangue, sia la dilatazione del lume vasale, consentono che nell'unità di tempo una maggiore quantità di sangue passi attraverso il territorio delle anastomosi e da questo nel distretto del vaso chiuso; sapendosi che la quantità di liquido, che scorre in tubo nell'unità di tempo è proporzionale al diametro di questo, alla velocità ed alla pressione del liquido.

Come ultimo fenomeno importante resta a chiarire l'ispessimento delle pareti vasali, che, secondo le ricerche istologiche da me avanti riferite, è dovuto ad ipertrofia degli elementi costitutivi delle pareti medesime.

Sull'ispessimento dei vasi anastomotici esiste una inter-

petrazione data da *Nothnagel* e ripetuta presso che invariata da *Cavazzani*.

Nothnagel ritenne che a causa dell'accelerazione della corrente nelle vie anastomotiche, passando attraverso ad esse nell'unità di tempo una quantità di sangue superiore alla normale, giungesse ai tessuti delle tonache vasali a mezzo dei *vasa vasorum* un materiale nutritizio più abbondante che in condizioni ordinarie.

Questa ipotesi porterebbe a considerare gli elementi delle tuniche dei vasi che si ispessiscono, come elementi in difetto di nutrizione pronti a trarre vantaggio dalla presenza di un materiale utilizzabile eccessivo; e li farebbe ritenere come elementi, il cui metabolismo resti modificato solo da una circostanza, che li ponga in contatto di una straordinaria quantità di sostanze assimilabili; mentre il ricambio di ogni elemento è in rapporto non solamente con la quantità di materiale adatto alla nutrizione, ma anche con gli atti disintegrativi, che richiedono una riparazione corrispondente, i quali saranno tanto maggiori, quanto più aumenterà l'attività degli elementi stessi.

Pare a me che l'aumento locale di pressione, nelle vie anastomotiche dia meglio ragione dell'ispessimento di esse; giacchè le pareti vasali sottoposte ad una maggiore pressione interna agente come causa deformante, vengono costrette ad un maggior lavoro; il quale modificando il metabolismo degli elementi che le costituiscono, ne cagiona la ipertrofia.

Questo modo di vedere trova riscontro in quell'assottigliamento delle pareti vasali, con atrofia delle fibre muscolari, alterazioni regressive del tessuto elastico e impiccolimento del lume, che avviene nei tratti del sistema circolatorio, nei quali abbassandosi la pressione diminuisce il lavoro, al quale essi sono sottoposti in condizioni normali.

L'aumento di spessore delle pareti vasali nelle vie anastomotiche, dove cioè si trova cresciuta la pressione, ha grande importanza, specie per l'ipertrofia del tessuto elastico; perchè la distensione delle pareti, che cessa solo quando la tensione elastica fa equilibrio alla pressione interna, è age-

volata e resa tale da resistere alla elevata pressione, che viene così compensata.

Riassumendo i risultati ottenuti dalle ricerche da me istituite e le deduzioni che ne derivano, si può affermare che: in seguito alla legatura di un vaso si verifica nel territorio di esso una notevole diminuzione della pressione, mentre le vie di efflusso del vaso chiuso passano nel dominio dei vasi anastomotici pervî; queste condizioni determinando nelle vie anastomotiche accelerazione della velocità del sangue, aumento della pressione, (per trasmissione di quella dei grossi vasi da cui esse originano), dilatazione del lume ed ispessimento, (per ipertrofia da lavoro delle pareti vasali), spiegano lo stabilirsi del circolo collaterale.

Ottobre, 1904.

Letteratura.

1. Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. (Berlin, 1882).
2. Stefani, Della influenza del sistema nervoso sulla circolazione collaterale. (Sperimentale, 1886).
3. Stefani, Della influenza del sistema nervoso sulla circolazione collaterale. (Sperimentale, 1887).
4. Stefani, Sulla genesi del circolo collaterale. (Atti del R. Istituto veneto di Scienze, Lettere ed Arti, T. IX, S. VII, 1897-98).
5. Talma, Ueber collaterale Circulation. (Pflüger's Archiv., Bd. XXIII, 1880).
6. Fréderique, Circulation. (Vedi Richet, Dictionnaire de physiologie, Paris, Alcan, 1898).
7. Marey, La circulation du sang. (Paris, 1881).
8. Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes. (Leipzig, 1893).
9. Hermann, Handbuch der Physiologie. Bd. IV. (Leipzig, 1880).
10. Zuntz, Beiträge zur Kenntniss der Einwirkungen der Athmung auf den Kreislauf. (Pflüger's Archiv, Bd. XVII, 1878).
11. E. Cavazzani, Sulla genesi del circolo collaterale. Suoi rapporti coll'influenza nervosa particolarmente nel circolo di *Willis*. (Rivista veneta di sciénze mediche, 1891; Archives italiennes de biologie, T. XVI, 1891).
12. Latschenberger und Dehana, Beiträge zur Lehre der reflectorischen Erregunger der Gefässmuskeln. (Pflüger's Archiv, Bd. XII, 1876).

13. Stricker, Lezioni di patologia generale e sperimentale. (Vallardi, Milano).
14. Hürthle. Untersuchungen über die Innervation der Hirngefässe. (Pflüger's Archiv, 1890).
15. Bier, Die Entstehung des Collateralkreislaufs. (Virchow's Archiv, Bd. 147, 1897).
16. Lichtheim, Die Störungen des Lungenkreislaufs und ihr Einfluss auf der Blutdruck. (Berlin, 1876).
17. Nothnagel, Ueber Anpassungen und Ausgleichungen bei pathologischen Zustande. (Zeitschrift für klin sche Medicin, Bd. X, XI, XV, 1886–89).
18. Krause, Anatomie des Kaninchens. (Leipzig, 1868)
19. Cl. Bernard, Leçons sur la phisiologie et la pathologie du système nerveux. (Paris, 1858).
20. Br. Séquard, Leçons sur les nerfs vasomoteurs. (Paris, 1872).
21. Schiff, Untersuchungen zur physiologie des Nervensystems, 1855.
22. Roever, Kritische und experimentelle Untersuchungen des Nerveneinflusses auf die Verengerung und Erweiterung der Blutgefässe. (Rostock, 1869).
23. Roever, Untersuchungen des Nerveneinflusses auf die Blutgefässe, 1869.
24. Moreau, Memoires de Physiologie (Paris, 1877).
25. Samuel, Der Einfluss von Nerven aut Vollendung der Collateralkreislaufs. (Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften, 1869, No. 75; Virchow's Archiv, Bd. XL).
26. Thoma, Ueber die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutumlaufes. (Virchow's Archiv, Bd. 93, 1883).
27. Grünstein, Ueber den Bau der Grösseren menschlischen Arterien in verschiedenen Altersstufen. (Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 47, 1896).
28. Kölliker, Handbuch der Gewebelehre des Menschen. (Leipzig, 1902).
29. Bardeleben, Ueber den Bau der Arterienwand. (Sitzungsberichte der Jenaischen Gesellschaft für Med. u. Naturwissensch., 1878).
30. Langhans, Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Arterien. (Virchow's Archiv, Bd. 36).
31. Key Aberg, Ueber den Ban der *Tunica intima* der Aortenwand bei dem erwachsenen Menschen; in Retzius, Biologische Untersuchungen, 1881.
32. Forgue et Bothezat, Contribution expérimental à la chirurgie des artères. (Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, T. VI, 1894).
33. Weigert, Thrombose. (Vedi Realencyclopädie die Eulenburg, 1889).
34. Burci, Ricerche sperimentali sul processo di riparazione delle ferite

longitudinali delle arterie. (Atti della Società toscana di scienze naturali, vol. IX, 1890).
35. Burci, Del processo di riparazione delle ferite arteriose trattate colla sutura. (Atti della Società toscana di scienze naturali, 1891).
36. Burci, Vedi Trattato italiano di chirurgia, vol. II, Milano, Vallardi.
37. Ribbert, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der allgemeinen pathologischen Anatomie. (Leipzig, 1901).
38. Ribbert, Lehrbuch der pathologischen Histologie. (Bonn, 1901).
39. Muscatello, Suture delle arterie. (Atti della Società italiana di Chirurgia, 1891).
40. Muscatello, Sulla organizzazione del trombo. (Memorie del R. Istituto lombardo, Vol. XIX, cl. sc. mat. e nat., 1903).
41. Merkel, Habilitationsschrift. (Erlangen, 1903).
42. Baumgarten, Ueber di bindegewebsbildende Fähigkeit des Blutgefässendothels (Verhandlg. d. deutschen pathologischen Gesellschaft. Sechste Tagung. Kassel, 1904).
43. Jores, Ueber die Neubildung elastischen Fasern in der Intima bei Endoarteritis. (Ziegler's Beiträge, Bd. XXIV, 1898, XXXI, 1902).
44. Jores, Zur Kenntniss der Regeneration und Neubildung elastischen Gewebes. (Ziegler's Beiträge, Bd. XXVII, 1900).
45. Jores, Die regressiven Veränderungen des elastischen Gewebes. Lubarsh-Ostertag's Ergebnisse des allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen und Thieren. (Wiesbaden, 1904).
46. Loisel, Formation et évolution des éléments du tissu élastique. (Journal de l'Anat. et de la Physiol., 1897).
47. Pansini, Sulla genesi delle fibre elastiche (Progresso medico, Napoli, 1887).
48. Pansini, Sulla costituzione della cartilagine e sulla origine delle fibre elastiche nella cartilagine reticolata ed elastica. (Giornale dell'associazione dei naturalisti e medici, Napoli, 1881).
49. Retterer, Développément et structure du tissu élastique. (Comptes rendus de la soc. biol. S. 10, T, 5).
50. Deutschmann, Ueber die Entwicklung der elastischen Fasern in Netzknorpel. (Archiv. f. Anatomie u. Physiologie, 1878).
51. D'Urso, Le fibre elastiche nel tessuto di cicatrice. (Bullettino della R. Accademia medica di Roma, Anno XXVI, 1899-900).
52. Taddei, Le fibre elastiche nei tessuti di cicatrice. (Contributo allo studio della genesi e dello sviluppo delle fibre elastiche), (Ferrara, Soati, 1903.
53. Minervini, Ueber die Ausbildung der Narben. (Virchow's Archiv, Bd. 175, 1904).
54. Vigliani, Contributo allo studio dello sviluppo delle fibre elastiche nelle cartilagini. (Sperimentale, Anno LVIII, Fasc. 2, 1904).

55. Gerber, Handbuch der allgemeinen Anatomie des Menschen, 1844
56. Henle, Allgemeine Anatomie, 1841.
57. Brunn, Reichert et Du Bois-Raymond's Archiv, 1874.
58. Schultz, Ueber die Vernarbung von Arterien nach Unterbindungen und Verwundungen. (Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. IX).
59. Thoma, Ueber die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutumlaufes. (Virchow's Archiv, Bd. 95. 1884).
60. Pekelharing, Ueber Endothelwucherung in Arterien. (Ziegler's, Beiträge Bd. VIII, 1890).
61. Apollonio, Mikroskopische Untersuchungen über die Organisation des Unterbindungs-Thrombus in der Arterien. (Ziegler's Beiträge, Bd. III, 1888).
62. Dimitrijeff, Die Veränderungen des elastischen Gewebes der Arterienwände bei Arteriosklerose. (Ziegler's Beiträge, Bd. XXII, 1897).
63. Fischer, Ueber die Entzündung, Sklerose und Erweiterung der Venen, mit besonderer Berücksichtigung des elastischen Gewebes der Gefässwand. (Ziegler's Beiträge, Bd. XXVII, 1900).
64. Woltke, Beiträge zur Kenntniss des elastischen Gewebes in der Gebärmutter und im Eierstock. (Ziegler's Beiträge, Bd. XXVII, 1900).
65. Westphalen, Ueber die *Intima der Arteria uterina*, (Virchow's Archiv. Bd. 106, 1886).
66. La Torre, La funzione emopojetica dei vasi uterini. (Tipografia cooperativa sociale, Roma, 1904).
67. Porta, Delle alterazioni patologiche delle arterie per la legatura e la torsione. (Milano, 1845).
68. De Giovanni, Patologia del simpatico. (Milano, Vallardi).
69. Lewaschow, Untersuchungen über den Einflüss der Nerven auf die Ernährung der Gefässe und über die Beziehung der Nerven zur Entstehung von Aneurismen. (St. Petersburg. med. Wochenschrift, 1880).
70. Erb, Zur Kasuistik der Nerven und Muskelkrankheiten. (Deutsche Archiv. für klinische Medizin, Bd. IV, 1868).
71. Erb, Bemerkungen über die sogennante wachsartige Degeneration. (Virchow's Archiv. Bd. IX, 1868).
72. Erb, Zur Pothologie und pathologischen Anatomie peripherischer Paralysen. (Deutsche Archiv für klinische Medizin, Bd. IV, 1868).
73. Erb, Die Thomsensche Krankheit. (Leipzig, 1886).
74. Erb, Dystrophia muscularis progressiva. (Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. I, 1891).
75. Golgi und Bizzozero, Ueber die Veränderungen des Muskelgewebes nach Nervendurchschneidung. (Wiener Jahrbücher, 1873; *Opera Omnia*, Milano, Hoepli, 1903).
76. Golgi, Contribuzione alla istologia normale e patologica dei muscoli volontari. (*Opera Omnia*, Milano, Hoepli, 1903).

77. Nathan, Ueber das Verhalten der Muskelfasern in bez. auf Vakuolenbildung und Hypertrophie nach Nervendurchschneidung. (In. Diss., Bonn, 1889).
78. Rindskopf, Ueber das Verhalten der Muskelfasern. (In. Diss., Bonn, 1890).
79. Stier, Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der quergestreiften Muskeln nach Läsionen des Nervensystems. (Archiv für psychiatriae, Bd. XXIX, 1896).
80. Morpurgo und Bindi, Ueber die numerische Schwankungen der Kerne in den quergenstreiften Muskelfasern des Menschen. (Virchow's Archiv, Bd. 151, 1898).
81. Ricker und Ellenbeck, Beitrag zur Kenntniss der Veränderungen des Muskels nach der Durchschneidung seines Nerven. (Virchow's Archiv, Bd. 158, 1899).
82. Jamin, Experimentelle Untersuchungen zur Lehre von der Atrophie gelähmter Muskeln. (Jena, Fischer, 1904).
83. Goltz, Ueber Gefässerweiternde Nerven. (Pflüger's Archiv, Bd. VIII IX, XI, 1874–75).
84. Ostroumoff, Versuche über Hemmungsnerven der Hautgefässe. (Pflüger's Archiv, Bd. XII, 1876).
85. Kendall und Luchsinger, Die Innervation der Gefässe. (Pflüger's Archiv, Bd. XIII, 1876).
86. Gergens, Ueber die Veränderungen der Gefässwände bei aufgehobenem Thonus. (Pflüger's Archiv, Bd. XIII, 1876).
87. Gergens und Weber, Ueber locale Gefässnervencentren. (Pflüger's Archiv, Bd. XIII, 1876).
88. Engelmann, Mikroskopische Untersuchungen über die quergestreifte Muskelsubstanz. (Pflüger's Archiv, Bd. VII, 1873).
89. Engelmann, Contractilität und Doppelbrechnung. (Pflüger's Archiv, Bd. XI. 1873).
90. Engelmann, Neue Untersuchungen über die mikroskopischen Vorgänge bei der Muskelcontraction. (Pflüger's Archiv, Bd. XVIII, 1878).
91. Luciani, Fisiologia dell' uomo. (Milano, Società editrice libraria, 1898).
92. Foster, Text book of Physiology, 1893.
93. Thoma, Die diffuse Arteriosklerose. (Virchow's Archiv, Bd. 104, 1886).
93bis. Rattone, Osservazioni di anatomia normale e patologica sui corpuscoli pacinici nell' uomo. (Parma, 1889).
94. Hartenstein, Die topographische Verbreitung der Vater'schen Körperchen beim Menschen. (Dorpat, 1889).
95. Salvi, Ricerche istologiche sopra le vagine comuni dei vasi. (Pisa, Tipografia successori Nistri, 1900).
96. Dogiel, Die Nervenzellen und Nerven des Herzenventriculs beim Frosche. (Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. XXI, 1881).
97. Dogiel, Die sensiblen Nervenendigungen im Herzen und in den Blut-

gefässen der Säugethiere. (Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd LII, 1898).

98. Smirnoff, Ueber die sensiblen Nervenendigungen im Herzen bei Anphibien und Säugethiere. (Anatomischer Anzeiger, Bd. X).

99. Heger, Einige Versuche über die Empfindlichkeit der Gefässe. (Beiträge zur Physiologie, Leipzig, 1887).

100. Spallita e Consiglio, L'action dex quelques substances sur les vaisseaux paralitiques. (Archives italiennes de biologie, T. XXVIII, 1897).

101. Spallitta e Consiglio, I nervi vaso-sensitivi. (Palermo, Tipografia, Amenta, 1896).

102. Pagano, L'importanza dei riflessi cardio-vascolari autonomi in patologia. (Archivio di Farmacologia e Terapia, Vol. VI, 1898).

103 Pagano, Studî sulla sensibilità del cuore e dei vasi sanguigni. (Archivio di Farmacologia e Terapia, Vol. VIII, 1900).

104. Heindenhain, Zur Kenntniss der Gefässinnervation. (Pflüger's Archiv, Bd. XVI, 1877).

105. Lovén, Ueber die Erweiterung von Arterien in Folge einer Nervenendigung. (Sächs. Acad., 1866).

106. Huizinga, Untersuchungen über die Innervation der gefässe in der Schwimmhaut des Frosches. (Pflüger's Archiv., Bd. XII, 1875).

107. Gaskell, On the tonicity of the heart and blood-vessels. (Journal of Physiology, Vol. III, 1880-82).

107bis. Patrizi, I riflessi vascolari nelle membra e nel cervello dell' uomo. (Rivista sperim. di Freniatria, Vol. 23, 1897).

108. Spallitta e Tomasini, Riflessi vaso-motori per azione del freddo (Archivio di Farmacologia e Terapia, Vol. I, 1893).

109. Bayliss, On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. (Journal of Physiology, Vol. XXVIII, 1902).

110. Albertoni e Stefani, Manuale di fisiologia umana. (Milano, Vallardi).

111. Barlow, A manual of general pathology (London, Churchill, 1898).

112. Nicolls, Haemodynamics. (Journal of Physiology, Vol. XX, 1896).

Spiegazione delle tavole.

TAVOLA I.

Ricerche sulla pressione del sangue eseguite, in quarantacinquesimo giorno di esperimento, nel cane ventesimo operato a destra di resezione dei nervi crurale, otturatore, grande ischiatico, gluteo superiore, gluteo inferiore, femoro-cutaneo posteriore, pudendo interno; di asportazione del tratto lombo-sacrale del simpatico; e di legatura dell'arteria iliaca esterna.

Tracciato 1: pressione del sangue nella rete anastomotica tra arteria ipogastrica ed arteria femorale profonda a sinistra (lato sano).

Tracciato 2: pressione del sangue nella rete anastomotica tra arteria ipogastrica ed arteria femorale profonda a destra (lato operato).

Tracciato 3: pressione del sangue nelle arterie iliache esterne in vicinanza alla loro origine, (cannula posta in direzione centrale; pressione laterale nell' aorta addominale).

TAVOLA II.

Figura 1. — Sezione trasversa dell' arteria iliaca esterna al di sopra della legatura: graduale obliterazione del lume per proliferazione del tessuto sottoendoteliale; atrofia della muscolare.

Figura 2. — Sezione dello stesso tratto vasale colorata col metodo di *Weigert* per il tessuto elastico e con carminio boracico: fibrille elastiche nel tessuto neoformato che occupa il lume, disposte ad anello; le fibre elastiche delle membrane media ed esterna sono più ondulate e più brevi di quelle del corrispondente vaso sano di sinistra dello stesso animale.

TAVOLA III.

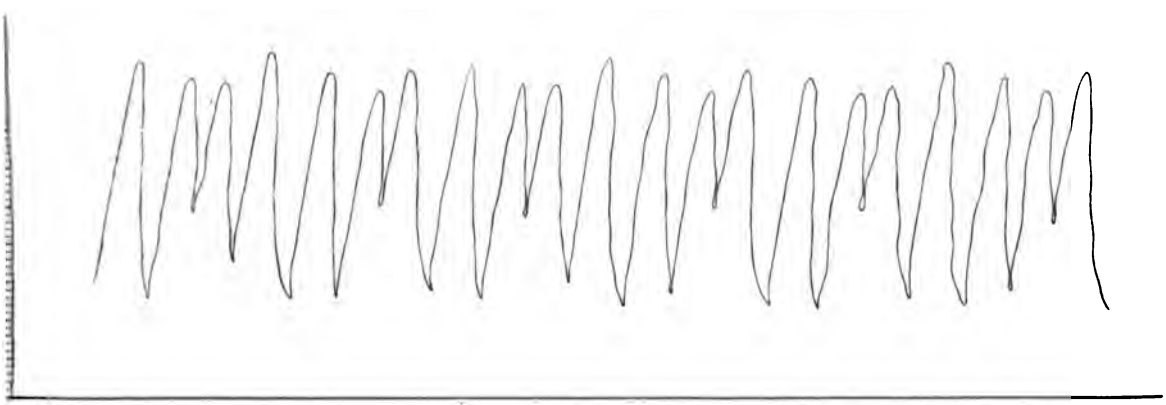
Figura 1. — Sezione di un vaso anastomotico tra arteria iliaca interna ed arteria femorale profonda di sinistra, lato sano.

Figura 2. — Sezione dello stesso vaso di destra, lato operato di chiusura dell' arteria iliaca esterna e taglio dei nervi dell' arto posteriore. Si nota l' aumento di spessore delle pareti vasali; le lamine e le fibre elastiche sono ingrossate, lunghe; dalla membrana elastica esterna partono cespugli di fibre, le quali mandano numerose ramificazioni sottili, regolari, che si dispongono circolarmente.

Tracciato 1.

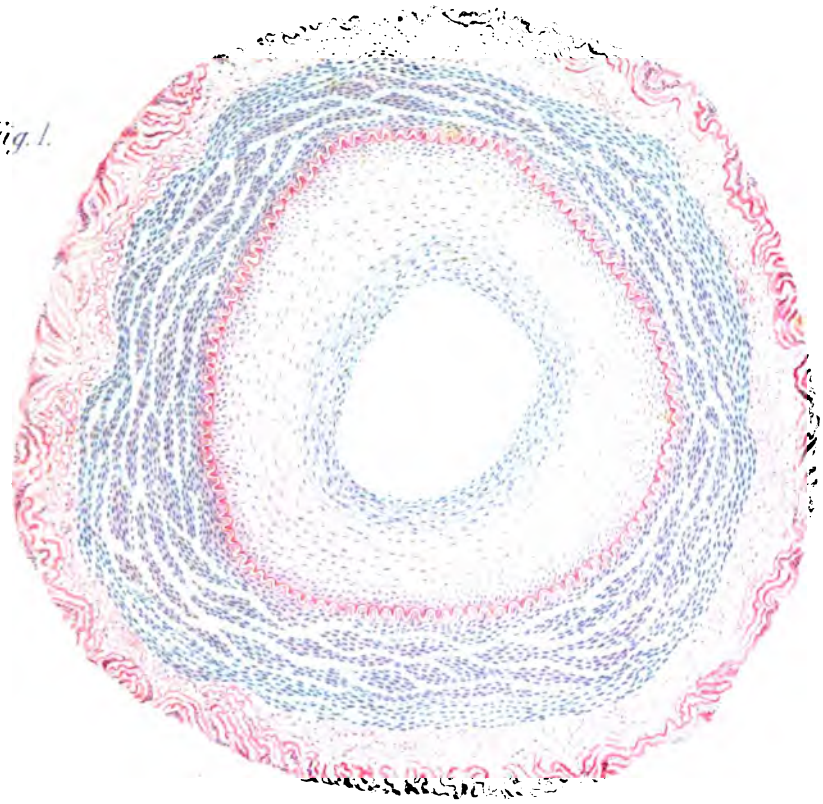
Tracciato 2.

Tracciato 3.



G. Fichera — *Sul circolo collaterale*

Fig. 1.



G. Fichera — *Sul circolo collaterale*

Fig. 2.

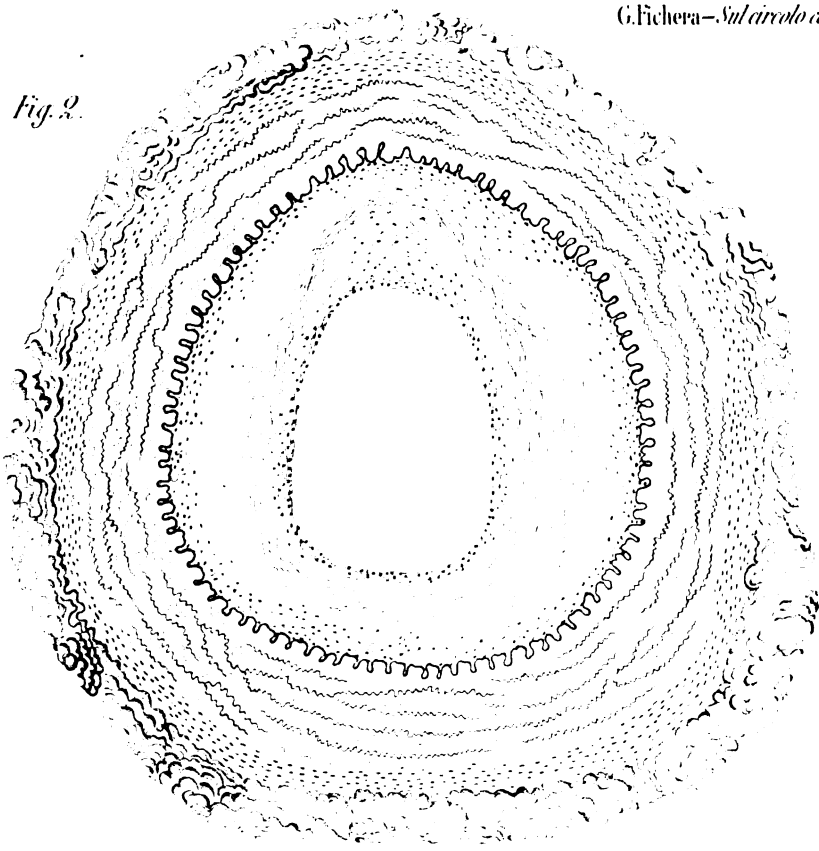


Fig. 1.

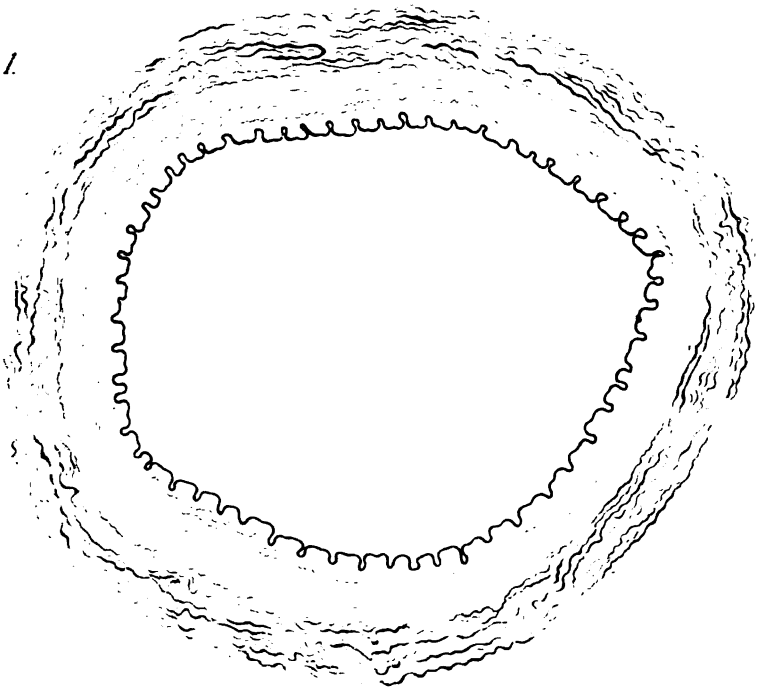
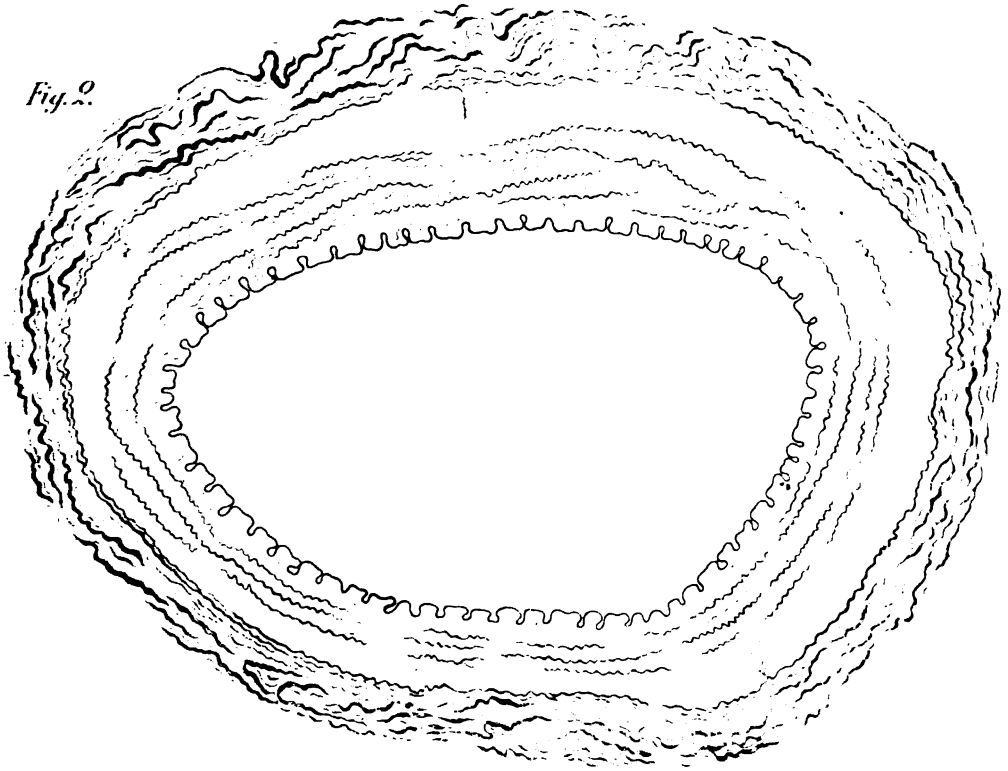


Fig. 2.



G. Fichera — *Sul circolo collaterale*

[Dalla Clinica medica generale di Firenze, diretta dal Prof. P. Grocco].

RICERCHE SUL GRASSO NEL PANCREAS.

CARMELA MARCHIONI-DADDI, studente.

L'argomento è di data abbastanza recente e rappresenta un contributo allo studio del grasso, che fisiologicamente può trovarsi in organi ghiandolari destinati a secrezioni ben definite.

Per primi *Kölliker*, *Henle*, *Krause*, *Langerhans* supposero, senza portarne le prove, che i cosidetti granuli zimogeni del pancreas fossero granuli grassosi. Poi il *Sata* (1) fece le prime vere osservazioni in proposito e conchiuse trovarsi sempre grasso tanto nelle ghiandole salivari come in quelle addominali, pancreas compreso. A queste fecero seguito le ricerche veramente sistematiche dello *Stangl* (2) sul grasso del pancreas.

Egli scrive:

« Veramente sorprendente è la ricchezza in goccie di grasso nelle differenti cellule della ghiandola; nella zona esterna delle cellule ghiandolari arrivano le goccioline che appariscono a forma di rosette talvolta grosse come corpuscoli rossi ».

E sotto: « negli ammassi di *Langerhans* hanno una forma ad anello, differiscono poco tra loro e sono discretamente abbondanti. Nelle cellule centro-acinose e degli epiteli dei dotti di escrezione sono piccole e scarse, ma esistono quasi in ognuna ».

Lo stesso autore studiò comparativamente il grasso del pancreas nella seconda metà della vita embrionaria e dopo il parto e trovò, che il numero di goccie, da minimo si faceva sempre più considerevole dal parto in poi: venendone alla supposizione che il grasso sia in rapporto con la secrezione pancreatica e che esso rappresenti un normale prodotto del ricambio materiale delle cellule, diventando l'espressione di una diminuita energia vitale delle cellule stesse, solo quando apparisce in esse come grosse goccie.

Nelle cellule degli isolotti anche *Dogiel* (3) ha veduto grasso, ma lo ha ritenuto come l'espressione di una metamorfosi regressiva e considera perciò le isole come punti morti.

Fischer (4) ricorda in breve che del grasso esiste normalmente nel pancreas.

Herxheimer (5) conferma le ricerche dello *Stangl* e da questo autore dissente soltanto nella descrizione delle goccie di grasso degli isolotti, che egli trovò non fatte ad anello, ma analoghe per forma a quelle delle altre cellule ed inoltre più che in queste abbondanti per numero e regolari per disposizione.

Se poi si ricercano le pubblicazioni fatte sul grasso del pancreas in condizioni patologiche dell'organismo, si trovano — almeno credo — solo le ricerche del *Weichselbaum* (6) dello *Stangl*, dell'*Hansemann* (7), del *Fischer*, dell'*Herxheimer* (l. c). fatte sopra casi isolati di individui diabetici e conducenti a conclusioni assai incerte sopra il possibile aumento del grasso dell'organo in questa malattia.

È naturale che tali ricerche iniziate sul pancreas e su altri organi ghiandolari, incitino gli studiosi a tentare d'approfondire l'argomento del grasso dell'organismo e dei molti problemi che si accompagnano alla genesi di esso negli organi parenchimali.

Già fino dalla metà del secolo scorso sorsero le teorie e le discussioni sull'origine del grasso dell'organismo: esse si riducono a tre:

1ª Tutto il grasso dell'organismo animale proviene da quello ingerito cogli alimenti; tale teoria sostenuta dal *Du-*

mas (8) e *Boussingault* (9), diede luogo a molti lavori coi quali fu discusso il passaggio dei grassi dai cibi nel tessuto adiposo.

2ª Una parte del grasso dell'organismo proviene direttamente da quello degli alimenti; un' altra parte proviene indubbiamente da trasformazioni degli idrati di carbonio. I lavori di *Liebig*, *Lawes* e *Gilbert*, *Soxelet*, ecc. portarono degli importanti contributi alla conoscenza delle trasformazioni degli idrati di carbonio in grasso, specialmente negli erbivori. Quelli di *J. Munch* (10) e di *Rübner* (11) nei carnivori.

3ª Quasi tutto il grasso proviene dal disfacimento della molecola albuminosa in una parte che dà origine all' urea, in un' altra che dà origine ai grassi. *Woit* e *Pettenkoffer* furono i sostenitori di questa teoria acerbamente criticata dal *Pflüger* (12) e da questo autore dimostrata priva di prove e basata su dati erronei.

Di queste tre teorie la seconda (derivazione di una parte del grasso dagli idrati di carbonio) è certamente accettata, sebbene il *Cohnheim* ammetta che gli idrati di carbonio favoriscono l'accumulo del grasso in quanto sono assai facili a decomporsi e l' ossigeno si combina anzitutto ed a preferenza con essi; talchè se gli idrati di carbonio sono abbondanti, non rimane nell'organismo una quantità di ossigeno sufficiente alla combustione del grasso e questo perciò si accumula nei tessuti.

La prima non solo è considerata come la principale, se non la sola, origine del grasso, ma è quella che ci dà conoscenze più particolareggiate sul ricambio del grasso nell'organismo.

Vari autori seguirono la circolazione del grasso alimentare. Alcuni però, quali *Lebedeff* (13), *Munch* (14), *Hoffmann* (15), *Voit* e *Pettenkoffer* (16), pure servendosi di grassi di composizione diversa da quello solito a trovarsi nei varî animali da esperimento, li usarono in quantità assai rilevanti, talchè vien facile obbiettare all' esito positivo delle loro ricerche, che la deposizione del grasso dal cibo nel tessuto adiposo, avrebbe potuto avvenire nei loro esperimenti solo per la sovrabbon-

danza di quello dato come nutrimento; e che ad ogni modo se tali ricerche ci possono illuminare sulle cause dell'ingrassamento, non ci illuminano punto sui rapporti che il tessuto adiposo ha coi grassi contenuti in modica quantità nei cibi.

Questa seconda parte degli studi sul grasso d'origine alimentare, quando nel cibo è contenuto in modica quantità, sul suo modo di distribuirsi nel tessuto adiposo, e sul tempo di sua permanenza in questo, fu fatta con accuratissime ricerche da *Studiati* e *Daddi* nel 1895 (17), dopo che già lo stesso *Studiati* nel 1878 (18), il *Nasse* più tardi, avevano, non dimostrato ma supposto, l'ufficio del tessuto adiposo essere ben diverso e più importante di quello attribuitogli quale magazzino di riserva. Infatti le ricerche del *Daddi* continuate dopo la morte dello *Studiati*, dimostrano in modo indiscutibile, che l'ufficio del tessuto adiposo si può riassumere così: « esso nel periodo della digestione riceve per mezzo del sangue il grasso contenuto negli alimenti, negli intervalli fra un pasto e l'altro invece cede al sangue il grasso di cui si dovranno servire i varî apparati dell'organismo per la produzione del calore e del lavoro muscolare. Oltre i grassi alimentari, il tessuto adiposo contiene anche quelli che si formano dagli idrati di carbonio e forse dal disfacimento della molecola albuminosa ».

La teoria dell'origine del grasso dagli albuminoidi, posta in campo da *Voit* e *Pettenkoffer*, negata vera dal *Pflüger*, in seguito dimostrata non possibile nemmeno negli organi staccati dagli animali purchè conservati asetticamente (*Krause*, *Liegert* contro *Hauser*, *Kotsowski*) ma solo possibile per l'azione dei bacteri, fu risollevata per spiegare la genesi della degenerazione grassa. In proposito, i primi studî si riferiscono alla genesi del grasso negli animali avvelenati con *Ph.* Anche qui il campo si divide: *Polimanti* (20) ritiene che tale grasso derivi dagli albuminoidi; *Lebedeff* (21) *Munk* (22), lo fanno derivare dal grasso ingerito cogli alimenti; *Rosenfeld* (23), di cui le ricerche sono molto probative, lo fa derivare dai depositi di grasso e le ricerche del *Daddi* che dimostrano il continuo passaggio di grasso da questi depositi nel circolo in condizioni normali, servono di base e di appoggio

alle sue esperienze. Cosicchè, negli avvelenamenti generali, il trovare del grasso in cellule, le quali normalmente non ne contengono, non autorizza, secondo queste ricerche ed altre ancora, ad ammettere una degenerazione grassa nei loro elementi costitutivi, sapendosi che il grasso che si trova in tali tessuti è d'origine ematogena: piuttosto è da supporre che questo grasso, arrivando in sovrabbondanza nei depositi normali (si lascia indiscussa la sua genesi) ed essendo da questi riversato in circolo in quantità eccessiva, infiltri le cellule di certi organi e non venga in esse elaborato completamente, ma vi si depositi. Questo deposito, non essendo di per sè segno di degenerazione, concorre però a deprimere i processi vitali della cellula e così il grasso diventa spesso segno indiretto di degenerazione e *Kraus* (l. c.) ritiene che nel massimo numero dei casi e specialmente nelle degenerazioni locali, il grasso deve originarsi per trasformazioni chimiche di sostanze affini al grasso o per una trasformazione fisico-molecolare del protoplasma, la quale produce una raccolta del grasso preformato esistente fino allora finissimamente distribuito.

Ho esposto in breve i principali risultati dei molteplici studî fatti sul grasso normale e patologico dell'organismo, perchè le ricerche mie si ricollegano a tale questione ancora tanto discussa.

Visto che nel pancreas si trova certamente del grasso, ho ricercato metodicamente:

come si comporta il grasso nel pancreas degli animali che dalla piena digestione passano ad un sempre più prolungato digiuno fino ad arrivare alla morte per inanizione;

se dopo un più o meno prolungato digiuno, richiedendo dalla cellula il suo ufficio secretorio fisiologico, il grasso in essa subisce modificazioni di quantità o disposizione;

se un'alimentazione, di natura insolita per l'animale, modifica l'aspetto del grasso pancreatico;

se e come tale aspetto si modifica per disturbi provocati nella nutrizione e nella secrezione dell'organo.

Compiuti questi esperimenti, ho cercato quali probabili conclusioni se ne potevano trarre in rapporto alla genesi del grasso nel pancreas.

Come animale da esperimento ho usato il coniglio. La ricerca del grasso fu sempre fatta sopra l'organo estratto dall'animale dopo un'ora e meno dalla morte, sezionando subito il pezzo con l'apparecchio a congelazione, colorando col metodo *Daddi*. I preparati sono stati montati in glicerina, e chiusi subito dopo con mastice.

Ho preferito l'esame a fresco dell'organo perchè l'esperienza mi ha dimostrato che anche le fissazioni meglio rispondenti (formalina al 5 °/₀, liquido di *Muller*, acido osmico al 2 °/₀ o all'1 °/₀) fanno sì che vada perduta per l'esame istologico una gran parte del grasso. Ho preferito il metodo di colorazione *Daddi*, perchè non solo dopo le necessarie fissazioni, ma anche usando tessuto fresco e per comparazione colorando alcune sezioni con Sudan III, altre con acido osmico, il Sudan mi ha sempre messo in evidenza grandi quantità di sostanza colorabile come il grasso, di cui l'acido osmico non mi avrebbe fatto sospettare l'esistenza.

Sebbene questo metodo sia ormai già diffuso, tuttavia lo espongo in breve: dopo fissazione adatta o su tessuto fresco, e con ambedue i metodi dopo sezionato con l'apparecchio a congelazione, si passano rapidamente le sezioni in alcool a 65° e da questo in una soluzione alcoolica satura (alcool a 70°) di Sudan III, nella sostanza colorante si lasciano per 5–10 minuti, poi si lavano rapidamente in alcool molto allungato, indi in acqua, e si montano in glicerina.

Il grasso assume un color roseo o rosa carico, il restante tessuto rimane scolorato o lievissimamente tinto in roseo.

Dovendo poi fare ricerche sopra l'organo speciale, pancreas, è necessario avere l'avvertenza di esaminarlo poco tempo dopo la morte dell'animale; perchè, come l'esperienza mi ha sicuramente dimostrato, le reazioni post-mortali che avvengano in esso, forse per l'azione dei suoi zimogeni, fanno in breve perdere al grasso del parenchima la proprietà di colorarsi.

Devo inoltre osservare che se l'esame a fresco è sopratutti eccellente per lo studio del grasso, non vale per le ricerche fini sul protoplasma o sul nucleo; giacchè le sezioni

sono piuttosto grosse e la necessità di riconoscere anche le più fini goccioline di grasso, rende opportuno il rinunciare il più delle volte a colorazioni di fondo, per le quali servirebbe bene l'ematossilina.

È opportuno notare, che nel tessuto pancreatico non fissato, anche se rapidamente sottratto dal contatto dell'aria, hanno luogo dei processi intracellulari i quali condurrebbero a conclusioni inesatte chi non osservasse i preparati subito dopo fatti; e preparano sorprese a chi ripete l'esame dei medesimi dopo qualche giorno da che furono eseguiti.

Già macroscopicamente si può intuire la presenza o l'assenza di grasso nell'organo; se contiene grasso si mostra ingrossato e biancastro, se non ne contiene appare roseo e meno voluminoso.

L'ordine con cui si seguirono le ricerche, passando dall'una all'altra dopo risultati i quali, perchè concordi fra loro, mi portavano quasi logicamente a variarle in tale modo, fu il seguente:

esame di una serie di conigli tenuti a digiuno più o meno prolungato, in alcuni fatto durare fino alla morte;

esame di una seconda serie di conigli ai quali fu somministrato olio comune per via gastrica;

esame di una serie di conigli sottoposti alla legatura del dotto di *Wirsung* o all'ischemia parziale dell'organo, associata o no alla legatura del dotto. Queste operazioni vengono praticate dopo un digiuno di varia durata;

infine iniziai una quarta serie di ricerche, alimentando i conigli con olio di sesamo introdotto nello stomaco mediante la sondatura e ricercato con la caratteristica reazione del *Baudoin* nel mesenterio e nel pancreas.

Espongo ora in quadri sinottici i risultati delle varie esperienze. Per esprimere la grossezza delle goccioline di grasso mi sono valsa di termini molto generici: finissime, fini, piuttosto grosse, molto grosse ho chiamato le goccioline che dalla grandezza minore di quella di un granulo di cromatina passano per gradi a quella di un grosso nucleolo e talvolta di un globulo rosso.

Serie A.

N.° della serie	Data dell'uccisione dall'ultimo pasto	Risultato dell'esame microscopico fatto sul parenchima pancreatico immediatamente dopo l'uccisione	Risultato dello stesso esame fatto dopo decorso un certo numero di giorni
1	Coniglio ucciso subito dopo il pasto	Non si vedono goccie di grasso nelle cellule pancreatiche	
2	Coniglio ucciso in digestione	Idem	
3	Gatto in piena digestione	Idem Si osservano goccie di grasso di varia grandezza in qualche isolotto di Langerhans	
4	Coniglio ucciso ore 4.45 dopo il pasto	Non si vedono goccie di grasso nelle cellule pancreatiche	
5	Idem, ore 6 dopo il pasto	Entro le cellule pancreatiche si riscontrano finissime e non molto numerose goccie di grasso, occupanti l'estrema zona periferica del corpo cellulare	
6	Idem, ore 6 dopo il pasto	Fini gocciole di grasso sparse irregolarmente e scarsamente nel protoplasma; più abbondanti negli isolotti	
7	Idem, ore 7 dopo il pasto	Non si vedono gocciole di grasso nelle cellule pancreatiche	
8	Idem, ore 12 dopo il pasto	Nelle cellule pancreatiche si notano gocciole di grasso abbastanza abbondanti, in media fini, varie però piuttosto voluminose, altre finissime	
9	Idem, ore 20 dopo il pasto	Non si vedono gocciole di grasso; però si notano fini granuli assai diversi per aspetto dai granuli zimogeni della zona cellulare interna, dei quali sono assai più rifrangenti: tutto il protoplasma ha una lieve colorazione rosea	Dopo un mese: in vari punti del preparato si notano grosse gocciole di grasso nella zona periferica delle cellule pancreatiche

N.° della serie	Data dell'uccisione dall'ultimo pasto	Risultato dall'esame microscopico fatto sul parenchima pancreatico immediatamente dopo l'uccisione	Risultato dello stesso esame fatto dopo decorso un certo numero di giorni
10	Coniglio, ore 36 dopo il pasto	Nelle cellule pancreatiche si osservano finissime gocciole di grasso	Dopo un mese: si nota abbondante grasso con la disposizione che si descriverà nei tre numeri seguenti; più altre gocciole assai grosse ma poco colorate, nel restante protoplasma
11	Idem, ore 44 dopo il pasto	Le goccie di grasso sono numerose, grosse, intensamente colorate in rosso, occupanti tutta la cosidetta zona prezimogena o zona esterna della cellula. Il nucleo è spinto nella parte mediana del corpo cellulare e segna il limite interno della zona occupata dal grasso	
12	Idem, ore 54 dopo il pasto	Idem	
13	Idem, ore 68 dopo il pasto	Idem	Dopo più d'un mese: si vedono altre gocciole di grasso, poco colorate, più fini, occupanti la zona interna della cellula. Scomparso il contorno cellulare, il nucleo e ogni altra traccia di sost. che non sia grasso
14	Idem, ore 48 dopo il pasto	Abbondanti, piccole gocciole di grasso occupanti di preferenza la zona interna, miste a gocciole più grosse situate nella zona esterna. In vari punti del preparato si nota la caratteristica disposizione dei tre numeri precedenti	
15	Idem, ore 92 dopo il pasto	Si osservano gocciole di grasso piuttosto fini e non molto numerose in tutte le cellule pancreatiche, prevalenti per numero e grossezza negli isolotti	

N.° della serie	Data dell'uccisione dall'ultimo pasto	Risultato dell'esame microscopico fatto sul parenchima pancreatico immediatamente dopo l'uccisione	Risultato dello stesso esame fatto dopo decorso un certo numero di giorni
16	Coniglio, ore 92 dopo il pasto	In molti punti del preparato si notano poche e fini gocciole di grasso; in qualche punto le gocciole sono più numerose	Dopo più d'un mese: Le cellule sono tutte occupate da grosse e poco colorate gocciole di grasso, prevalenti per numero e grossezza negli isolotti. Contorno cellulare, protoplasma e nucleo non sono visibili
17	Ore 110 dopo il pasto (coniglio morto di fame)	Si osservano poche e fini gocciole di grasso sparse irregolarmente in non molte cellule	Dopo un mese: confermato il risultato dell'esame
	Digiuno e alimentazione susseguentisi.		
18	Digiuno ore 40; libertà di mangiare dalla sera alla mattina: poi sottrazione del cibo e dopo ore 6 uccisione	Finissime, abbastanza numerose gocciole di grasso nella zona esterna delle cellule pancreatiche: qualcuna però si spinge verso l'interno ed è allora un po' più voluminosa. In complesso le gocciole formano nella zona esterna un accumulo a cono tronco; la base corrisponde alla periferia della cellula, l'apice arriva al nucleo spostato verso il centro del corpo cellulare e talvolta ne abbraccia parte del contorno	Dopo più d'un mese: il solito aumento di grasso
19	Digiuno ore 62; pasto durato 3 ore; 8 ore dopo questo, uccisione	Non si vedono gocciole di grasso. Tutte le cellule sono fortemente granulose; più ancora quelle degli isolotti	Dopo 5 giorni: in molti punti del preparato si notano goccie di grasso voluminose, irregolari, abbondanti. Dopo più d'un mese: risultato dell'esame confermato
20	Digiuno 110 ore; pasto abbondante durato 10 ore; 8 ore dopo questo, uccisione	Non si vedono gocciole di grasso che in zone dei preparati assai limitate, dove i granuli assumono un color rosso intenso, sono di media grandezza ed occupano la periferia della cellula, da cui il nucleo è un po' spostato. La zona interna è fortemente granulosa	Dopo un mese: risultato dell'esame confermato

N.° della serie	Data dell'uccisione dall'ultimo pasto	Risultato dell'esame microscopico fatto sul parenchima pancreatico immediatamente dopo l'uccisione	Risultato dello stesso esame fatto dopo decorso un certo numero di giorni
21	Digiuno ore 13; alla fine di questo tempo somministrazione di 12 cm³ di olio di sesamo e pasto comune che dura ore 4; poi uccisione	Nelle cellule pancreatiche si trovano gocciole di grasso poco colorate, poco numerose prevalentemente fini. Gli isolotti danno un reperto uguale. (L'altra parte dell'esame si veda al n. 33)	
22	Digiuno ore 28; in questo tempo somministrazione di 20 cm³ di olio di sesamo, metà per iniezione, metà con sondatura	Nelle cellule pancreatiche si osservano abbondanti gocciole di grasso poco colorate di volume variabile, di forma irregolare, sparse in tutto il protoplasma; in varie zone però è accennata la disposizione che si riscontra nei n. 11. 12–13 senonchè le gocciole sono più piccole e meno numerose Gli isolotti presentano pure granuli irregolari per forma, variabili per volume	
23	Digiuno ore 39; in questo tempo somministrazione di 10 cm³ di olio di sesamo, metà per iniezione, metà con sondatura	Feci solide Finissimi, abbondanti gocciole di grasso nelle cellule pancreatiche	

Serie B. — *Somministrazione di olio.*

N.° della serie	Data dell'uccisione dall'ultimo pasto	Risultato dell'esame microscopico fatto sul parenchima pancreatico immediatamente dopo l'uccisione	Risultato dello stesso esame fatto dopo decorso un certo numero di giorni
24	Digiuno ore 29; somministrazione di olio comune cm³ 8 uccisione dopo ore 14	Non si vedono gocciole di grasso nelle cellule pancreatiche: qualche rara si riscontra in quelle dei dotti escretori medi	

N.° della serie	Data dell'uccisione dall'ultimo pasto	Risultato dell'esame microscopico fatto sul parenchima pancreatico immediatamente dopo l'uccisione	Risultato dello stesso esame fatto dopo decorso un certo numero di giorni
25	Digiuno ore 38; in questo tempo vengono somministrati in 2 volte cm^3 10 di olio comune	Feci oleose Fegato: abbondantissimo il grasso nelle colonne cellulari, specialmente nella metà esterna del lobulo Pancreas: abbondanti vacuoli rifrangenti che sembrano l'immagine del grasso che in questo periodo del digiuno si suole trovare nella zona esterna delle cellule pancreatiche; ma non si vede una gocciola colorata Si vedono invece grosse e abbondanti gocciole di grasso negli isolotti; numerose goccioline di grasso nelle cellule cubiche dei dotti escretori di medio ordine	
26	Digiuno ore 45; in questo tempo somministrazione in due riprese di 10 cm^3 di olio comune	Feci oleose Non si vedono granuli nelle cellule pancreatiche	
27	Digiuno ore 100; in questo tempo somministrazione di 5 cm^3 di olio comune; poi pasto che dura 18 ore; poi altre 96 ore di digiuno durante le quali l'animale riceve 3 iniezioni di olio fine di cm^3 5 ognuna	Qualche gruppo cellulare contiene molte gocciole di grasso, variabili per volume, irregolari per forma; in tutte le restanti cellule non si vede alcuna traccia di grasso	

Serie C. — *Legatura del dotto di Wirsung, ischemia.*

N.° della serie	Data dell'uccisione dall'ultimo pasto	Risultato dell'esame microscopico fatto sul parenchima pancreatico immediatamente dopo l'uccisione	Risultato dello stesso esame fatto dopo decorso un certo numero di giorni
28	Digiuno ore 76; legatura del dotto; 16 ore dopo uccisione	Abbondantissima, enorme quantità di grasso nelle comuni cellule pancreatiche; evidente grasso anche nelle cellule dei dotti escretori; quantità minore negli isolotti Il grasso è in forma di grosse goccie, colorate in rosa più che in rosso, irregolari per forma, occupanti tutta la cellula che appare in rigonfiamento torbido	Due giorni dopo i contorni cellulari e i granuli del protoplasma appaiono indistinti. Si nota più spiccato il contrasto fra la grande quantità di grasso contenuta nelle comuni cellule pancreatiche e la quantità di grasso rilevantemente minore degli isolotti. Un mese dopo: la cellula è scomparsa; non si vede che l'enorme quantità di grasso, la quale avendo conservata la sua disposizione ne fa comprendere i contorni. È rimasta inoltre una sottile trama connettivale
29	Digiuno ore 45; legatura del dotto; dopo 25 ore uccisione	Numerossime gocciole di grasso, regolarmente fini, intensamente colorate in molte cellule sparse senza regola in tutto il protoplasma, in altre prevalenti alla periferia, piccole, ma disposte come nei n. 11-12-13	Dopo un mese si nota il solito aumento del grasso; la scomparsa quasi completa dei contorni cellulari, completa dei nuclei
30	Legatura dei vasi pancreatico-splenici e gastro-pancreatici; 17 ore dopo uccisione	Nella zona ischemica non si vedono gocciole, sebbene le sezioni e la colorazione fossero state eseguite con le massime precauzioni; è da notare che il grasso del connettivo era ben colorato. Le cellule sembrano in disfacimento granuloso	
31	Digiuno ore 40. Poi si pratica: 1°) Legatura del dotto di Wirsung un poco	1°) Esame della parte integra del pancreas: molto fini gocciole di grasso nelle cellule pancreatiche 2°) Esame della parte con le-	

N.° della serie	Data dell'uccisione dall'ultimo pasto	Risultato dell'esame microscopico fatto sul parenchina pancreatico immediatamente dopo l'uccisione	Risultato dello stesso esame fatto dopo decorso un certo numero di giorni
	avanti che il pancreas vi abbia inviato tutti i dotti minori; 2°) Legatura dei vasi pancreatico-splenici e di parte dei vasi gastro-pancreatici. Ore 4 30 dopo l'atto operatorio, l'animale viene ucciso	gatura del dotto di Wirsung: in qualche zona si vedono gocciole di grasso irregolari per forma, per dimensioni, per disposizione. Nelle altre zone — e sono di gran lunga le più abbondanti — si osservano fini gocciole analoghe a quelle riscontrate nella parte sana 3°) Esame della parte con legatura del dotto e dei vasi: quantità dovunque molto considerevole di grasso. In vari isolotti, non in tutti, la quantità di grasso è chiaramente maggiore che nel parenchima circostante. Nelle comuni cellule pancreatiche, le gocciole sembrano accumulate verso l'apice della cellula, essendone l'alone periferico quasi spoglio	

Serie D. — *Somministrazione di olio di sesamo.*

N.° della serie	Data dell'uccisione dall'ultimo pasto	Risultato dell'esame microscopico fatto nel parenchina pancreatico immediatamente dopo l'uccisione	Risultato dello stesso esame fatto dopo decorso un certo numero di giorni
32	Sondatura con cm³ 6 di olio di sesamo; ore 1.45 dopo uccisione	Ricerca della reazione del Baudoin: mesenterio — lievissima reazione; pancreas — nessuna reazione	
33	Digiuno ore 18; poi somministrazione di cm³ 12 di olio di sesamo e pasto comune che dura 4 ore; indi uccisione	Mesenterio: evidente reazione; pancreas: nessuna reazione	

N.° della serie	Data dell'uccisione dall'ultimo pasto	Risultato dell'esame microscopico fatto sul parenchima pancreatico immediatamente dopo l'uccisione	Risultato dello stesso esame fatto dopo decorso un certo numero di giorni
34	Digiuno ore 72; in questo tempo somministrazione ad intervalli di cm³ 24 di olio di sesamo. L'ultima sondatura fu fatta 8 ore avanti l'uccisione	Mesenterio e pancreas: nessuna reazione	
35	Digiuno ore 24; somministrazione in due volte di cm³ 12 di olio di sesamo; l'ultima sondatura fu fatta 8 ore avanti l'uccisione	Mesenterio e pancreas: nessuna reazione	
36	Sondatura con cm³ 9 di olio di sesamo; 20 ore di digiuno; nuova sondatura con cm³ 4 di olio di sesamo; pasto abbondante; altre 30 ore di digiuno indi uccisione	Mesenterio e pancreas: nessuna reazione	

Prima serie. — Comprende la ricerca istologica del grasso nel pancreas di 18 conigli. Di questi, alcuni furono uccisi poco dopo il pasto; gli altri tenuti a digiuno per un tempo sempre crescente: l'ultimo, morto di fame, chiude la serie.

I primi tre animali vengono uccisi subito dopo un pasto abbondante, e nel loro pancreas non si trovano affatto gocciole di grasso.

Dei conigli n. 4, 5, 6, 7 uccisi fra le quattro e le sette ore dal pasto, solo il 5° e il 6° mostrano delle finissime e non abbondanti gocciole di grasso nel pancreas.

I n. 8, 9, 10 comprendono conigli morti dopo un digiuno della durata di ore 12-35. L'esame istologico poco ci mostra di variato nello stato del grasso: in un pancreas questo manca, negli altri due si presenta in gocciole fini.

In complesso si può concludere che nelle prime 30 ore di digiuno il grasso si trova nel pancreas in quantità assai modica, uniformemente distribuito, in forma di piccole goccioline.

Segue lo studio fatto su conigli tenuti a digiuno da ore 44 ad ore 68.

L'aspetto microscopico del grasso è così uniforme nei vari pancreas (n. 11, 12, 13, 14) e caratteristico da non lasciar dubbio sulla costanza con cui tale reperto deve aversi mettendosi in queste condizioni d'esperimento. La cellula è rigonfia; presenta la zona interna granulosa; il nucleo quasi centrale; la zona esterna tutta occupata da numerose gocciole di grasso, quasi esattamente uguali fra loro e del volume di un nucleolo circa; le poche maglie protoplasmatiche che esse lasciano libere, sono perfettamente incolore.

Esaminando i pancreas di animali tenuti per più lungo tempo a digiuno, si nota che questa disposizione scompare, e la cellula si trova tutta invasa da fini e numerose gocciole di grasso.

Anche queste fini gocciole si trovano in gran parte scomparse nell'inanizione estrema; e così, nel pancreas del coniglio morto di fame, si trova la cellula atrofica, incolora, mancante di grasso.

Se, dopo aver tenuto l'animale a digiuno per un certo numero d'ore, lo si fa mangiare e in digestione gli si esamina il pancreas, si nota come il ristabilirsi della secrezione pancreatica nel periodo, in cui la zona esterna delle cellule è ben fornita di grasso (ore 40-70 di digiuno) è causa di una frammentazione di questo grasso, le cui gocciole appaiono molto numerose, più fini ed irregolari di forma, tendenti ad occupare tutto il corpo cellulare. Si nota ancora che il ristabilirsi della secrezione quando l'animale ha già subìto un digiuno molto prolungato, trova il pancreas povero di grasso e non ne modifica l'aspetto. Infatti se osserviamo i dati ottenuti dal-

l'esame, dei preparati n. 19-20 troviamo che essi corrispondono ai preparati n. 15-16-17.

Dunque durante il digiuno si nota:

1° una costante comparsa di grasso nella zona esterna della cellula pancreatica; grasso che si presenta sotto forma di gocciole quasi uguali per grandezza fra loro e rispondenti circa al volume di un nucleolo.

2° successivamente una frammentazione delle gocciole di grasso, le quali si portano ad occupare irregolarmente tutta la cellula.

3° infine una progressiva diminuzione del numero di queste finissime goccioline, fino alla loro scomparsa quasi sempre completa.

Seconda serie. — Queste esperienze sono fatte per rilevare possibili modificazioni nel grasso del pancreas, dopo somministrato all'animale un cibo per esso insolito, e per lo scopo speciale, costituito di olio di oliva in dosi variabili.

Nel n. 21, che dopo un digiuno di tredici ore riceve per via gastrica 5 cm.^{3} di olio, nulla si osserva che indichi una modificazione nella quantità o nella disposizione del grasso pancreatico quale si presenta mettendo l'animale in queste condizioni, anche senza somministrargli dell'olio.

I numeri 22 e 23 che hanno subìto un digiuno variabile dalle 30 alle quarant'ore circa e nel frattempo ricevuto per via gastrica e sottocutanea una dose più alta di olio (10-20 cm.^{3}), presentano nel pancreas una abbastanza notevole quantità di grasso, in goccie prevalentemente fini, con un accenno alla caratteristica disposizione che il grasso assume nel secondo periodo del digiuno. In complesso, non si notano differenze notevoli confrontando questi risultati con quelli ottenuti da conigli non nutriti con olio, e sottoposti ad un digiuno di analoga durata: soltanto la forma delle gocciole sembra irregolare.

Risultati inaspettati li ebbi dall'esame dei n. 25-26. I conigli avevano ricevuto per via gastrica cm.^{3} 10 di olio comune assai scadente per qualità, durante un digiuno variabile dalle trentotto alle quarantacinque ore. Le loro feci erano oleose. Nelle cellule pancreatiche non si notano gocciole grasse seb-

bene questo periodo sia il più favorevole per ottenere delle belle dimostrazioni del grasso pancreatico. Mi colpisce invece una certa quantità di goccioline grasse contenute nelle cellule dei medi dotti escretori; quantità maggiore nel coniglio, che è stato meno a digiuno. In quest'ultimo poi si nota un fatto particolare: nella zona esterna delle comuni cellule pancreatiche esistono dei vacuoli, che sembrano lo stampino delle gocciole di grasso uniformi, voluminose, solite a trovarsi in questo periodo; sembra che il loro contenuto ne sia antecedentemente uscito; l'etere infatti non modifica l'aspetto dei vacuoli, il Sudan non li colora, mentre assai ben colorate sono le gocciole che si trovano nei dotti. In complesso si riceve l'impressione, esaminando questi preparati, che il grasso delle cellule si sia riversato nei dotti, sotto l'azione dell'olio che ha procurato anche diarrea al coniglio. Tanto più è forte la suggestione in quanto gli isolotti dello stesso n. 25 sono abbondantemente forniti di grasso e il tessuto circostante di chiari vacuoli.

Infine l'ultimo animale della serie subisce due lunghissimi digiuni, interrotti da un giorno di alimentazione con erbe e piccola quantità di olio. Non si nota alcuna modificazione nel poco grasso solito a trovarsi negli animali prossimi a morire di fame.

Concludendo, dallo studio di questa seconda serie si ricava che l'olio dato per via gastrica e sottocutanea non modifica l'aspetto del grasso pancreatico. Solo se la quantità dell'olio è abbastanza rilevante e la qualità scadente, i conigli che hanno subìto un digiuno relativamente breve, ricevono degli sconcerti intestinali e non presentano grasso nelle cellule pancreatiche; mentre l'esame di numerosi conigli in condizioni normali dimostra che in tale periodo essi ne dovrebbero contenere molto.

Terza serie. — Si pratica la legatura del dotto di *Wirsung* in un animale (n. 28) digiuno da settantasei ore; sedici ore dopo si passa all'uccisione e all'esame microscopico si nota nel pancreas un'abbondantissima quantità di grosse e irregolari goccie di grasso, e insieme un certo grado di rigonfiamento torbido del corpo cellulare. Ora le varie esperienze fatte in

antecedenza dimostrano che dopo 92 ore di digiuno la quantità di grasso solita a riscontrarsi nel pancreas è assai minore; il suo aspetto è quello di fini e non di grosse gocciole. Talchè si è indotti a pensare che il disturbo apportato colla legatura del dotto alla funzione della cellula, sia causa di quest'aumento, veramente enorme, di grasso.

Viene ora fatto di chiedersi: se l'animale — e per conseguenza tutti i suoi tessuti — si trovasse in migliori condizioni di resistenza organica, la stessa legatura produrrebbe in egual tempo un effetto analogo? Perciò si fa un'altra esperienza (n. 29), riducendo il digiuno a ore 45; indi praticando la legatura del dotto di *Wirsung* e dopo un giorno passando alla ricerca del grasso. Il risultato dimostra che le gocciole rilevate sono numerose e regolarmente fini; in molte cellule sparse per tutto il protoplasma, in altre con un accenno alla caratteristica localizzazione nella zona esterna.

È dunque chiaro che l'aumento e il diverso aspetto del grasso avvenuti in questo secondo pancreas, sono assai minori che nel primo, potrei anzi dire pressochè nulli.

Infine si osservi il risultato che dà l'esame del pancreas n. 31 e si vedrà come in modo analogo al precedente nessuna modificazione si osservi nel grasso contenuto nella parte dell'organo sottoposto alla legatura, rispetto a quella esclusa dal processo operatorio.

Completa le ricerche di questa serie l'ischemia provocata nel segmento al quale si portano i vasi pancreatico-splenici. Bisogna però far notare fino da ora che le numerose anastomosi esistenti fra i territori vascolari del pancreas e la difficoltà di legare tutte le piccole arterie che affluiscono a questo tratto dell'organo, rendono credo impossibile ottenere una perfetta anemia della zona che si vuole studiare.

Nel coniglio n. 30 si pratica l'operazione poco dopo il pasto; l'uccisione e l'esame del pancreas si fanno 17 ore dopo l'atto operatorio. Non si riesce a vedere alcuna gocciola di grasso nelle cellule parenchimali, mentre si mostra ben colorato il grasso del connettivo, a dimostrare che non sono avvenuti errori di tecnica.

Se infine si tiene l' animale digiuno, e per avere dei sicuri dati di confronto si pratica l' operazione descritta al n. 31, si trova che la parte sana e quella con legatura del dotto di *Wirsung* presentano una uguale e normale quantità di grasso; invece la parte che ha subìto l' effetto della legatura e dell' ischemia contemporanee, presenta un considerevole aumento del grasso.

Dalle varie ricerche delle tre prime serie d' esperimenti, che conclusioni si possono trarre?

A me sembra, che il digiuno abbia un' azione certa sopra la facilità con cui le cellule dell' organo risentono l' azione dei disturbi nutritivi e funzionali ad esse sperimentalmente apportati; e che tale azione non si esplichi col rendere la cellula più disposta a lasciarsi infiltrare da grasso circolante, ma col renderla più disposta a modificazioni interne le quali hanno per risultato un aumento — enorme in certi casi — del contenuto in grassi.

Infatti richiamando alla mente come si modifica il grasso delle cellule pancreatiche nel digiuno, troviamo che la maggiore quantità vi si mette in evidenza fra le 40 e le 70 ore di digiuno e che poi decresce fino quasi a scomparire, nei conigli che muoiono di fame; che nelle prime 20-25 ore dopo un pasto abbondante, misto o no ad olio, è regola il non mettere in evidenza gocciole di grasso, o poche e fini.

Ora è possibile ammettere che i grassi assorbiti dai chiliferi durante la digestione, impieghino tanto tempo per venire distribuiti ai varî organi e anche al pancreas, supposto che ogni pasto porti a quest' organo il suo contributo alimentare di grasso? E se invece si ammette, che il grasso il quale giunge al pancreas derivi da quello del tessuto adiposo, a cui fa capo, subito dopo assorbito, il grasso alimentare e dal quale fra un pasto e l' altro il grasso già immagazzinato rientra in circolo per i bisogni dell' organismo; come mai non si trova in quest' organo una normale e costante quantità di grasso, quando si lascia libero l' animale di mangiare a suo piacimento e si creano, per così dire, due continue correnti di grasso, una dall' intestino ai depositi adiposi, l' altra da

questi ai vari organi atti a lasciarsene infiltrare? Ciò infatti avviene per il fegato: la quantità di grasso che nelle sue cellule il Sudan mette in evidenza, se l'animale è sorpreso dalla morte dopo una serie di buone digestioni, è veramente enorme: invece la quantità che nell'interno di quest'organo si mette in evidenza dopo un digiuno prolungato, è di gran lunga minore.

Infine, volendo supporre che il grasso circolante non infiltri la cellula pancreatica finchè questa possiede tutta la sua vitalità, cioè finchè si nutre regolarmente e regolarmente compie la sua funzione secretrice, e volendo invece supporre che la cellula si renda in certo modo permeabile ad esso quando la sua resistenza vitale diminuisce; è possibile conciliare quest'ipotesi col fatto che un 30-40 ore basterebbero, se così fosse, per determinare una abbondantissima infiltrazione di grasso? Ed ancora: è possibile che quando l'esaurimento dato dal digiuno incomincia veramente a prostrare l'animale, e quando questo muore di fame, il pancreas mostri un contenuto in grassi sempre decrescente?

Se quest'ipotesi fosse giusta, il progressivo spegnersi della resistenza dell'organo dovrebbe essere accompagnato da un progressivo aumento nella sua capacità di lasciarsi infiltrare dal grasso.

Ammettendo anche che nel digiuno il grasso del tessuto adiposo vada progressivamente diminuendo e quindi anche la quantità che da esso viene ceduta al pancreas si faccia sempre minore, bisogna però pensare che la cellula, secondo questa ipotesi, diventando sempre più facile a lasciarsi infiltrare, dovrebbe in certo modo compensare con la maggiore facilità di assunzione la minore affluenza di grasso. Ad ogni modo il grasso infiltratosi nelle cellule pancreatiche, fin da quando queste se ne mostrano evidentemente ricche, dovrebbe o accumularsi nell'organo e trovarvisi in quantità assai rilevante anche nelle ultime ore della vita, o venirne secreto. Ma noi sappiamo che la secrezione del pancreas risponde ai bisogni della digestione; sappiamo anche che il succo pancreatico non contiene grassi, mentre le analisi chimiche ne rivelano nel tessuto pancreatico; perciò volendo anche ob-

biettare che negli animali erbivori la secrezione è continua, volendo anche credere che vicino a morte quest' organo, che non ne è richiesto continui a funzionare, resta sempre contro tale ipotesi il fatto della mancanza di grasso nel succo pancreatico.

Per tutte queste ragioni riunite, mi credo autorizzata a supporre che, per effetto del digiuno, la cellula pancreatica presenti del grasso, il quale non significa infiltrazione grassosa, bensì metamorfosi intracellulare.

Osservando quali siano gli effetti della legatura del dotto di Wirsung e dei vasi pancreatico-splenici, riesce chiaro che l' aumento in grasso che ne segue, a parità di disturbo apportato, è proporzionale al tempo del digiuno antecedente; ma vediamo anche che associando legatura del dotto e dei vasi, cioè impedendo nelle cellule pancreatiche sia l' assorbimento, sia la possibile uscita del grasso, questo vi aumenta anzichè diminuire. Dunque in questo caso evidentemente il grasso si forma in sito.

E viene qui opportuno di far rilevare una nota che mi ha colpito nell' esame dei n. 31-28-25. Gli isolotti del pancreas che dopo 40 ore di digiuno ha subìto l' ischemia e la legatura contemporanea del dotto, contengono una maggiore quantità di grasso che non le cellule circostanti.

Da tale osservazione, non si può indurre poco verosimile l' ipotesi di un accumulo di grasso in queste speciali formazioni, quando sono chiusi i vasi di cui esse sono così abbondantemente fornite?

Gli isolotti del pancreas che dopo 76 ore di digiuno è sottoposto alla legatura del dotto di *Wirsung*, presentano assai minore quantità di grasso delle cellule circostanti.

Infine la somministrazione di olio assai comune, provoca, insieme a risentimento diarroico dell' animale, quel particolare aspetto già descritto delle cellule pancreatiche, la zona esterna delle quali si mostra priva di grasso colorato, ma piena di vacuoli paragonabili perfettamente allo stampino delle gocciole, che non si ritrovano; mentre in questo stesso preparato si nota una evidente presenza di grasso negli isolotti.

Collegando queste due osservazioni all' altra, vien fatto di pensare che la legatura del dotto influisce meno sugli isolotti, che sulle altre cellule pancreatiche, perchè questi potrebbero essere in rapporto di scambi vitali con i rispettivi vasi e non coi dotti escretori; così che per la stessa causa l' azione purgativa dell' olio abbia agito sul pancreas sottraendo il grasso alle comuni cellule parenchimali e non a quelle degli isolotti.

Dichiaro però di non insistere affatto sopra tali supposizioni, perchè non convalidate da sufficienti esperienze.

Per accertarmi meglio se il grasso venga o no portato alle cellule pancreatiche dalla corrente sanguigna, ho finalmente iniziato una quarta serie di ricerche aventi lo scopo di somministrare all' animale per via gastrica un grasso esattamente riconoscibile anche in piccolissima quantità, fra quelli contenuti nell' organismo.

Il dott. *Lamberto Daddi* ha suggerito e applicato con successo a questo scopo l' olio di sesamo che, assorbito dall' intestino, è poi riconoscibile nei tessuti di deposito e nei liquidi che contengono grasso alimentare anche nelle proporzioni dell' 1 %. La reazione, di cui egli si serviva e di cui mi sono io pure servita per tali ricerche, è quella del *Baudoin*.

Le esperienze fatte finora sono state poche, data l' importanza che avrebbe per l' argomento il non trovare mai la reazione dell' olio somministrato nell'estratto etereo dell' organo, nè nel succo raccolto da una fistola pancreatica.

Tuttavia espongo i risultati di cinque ricerche compiute, proponendomi di completarle con altre da farsi.

Già dopo tre quarti d' ora dalla somministrazione, i linfatici intestinali contengono l' olio di sesamo; una maggiore quantità ne contengono dopo quattro ore; dopo otto ore non ne contengono più. Ciò risponde perfettamente ai risultati ottenuti dal *Daddi* il quale dopo 4–6 ore dalla somministrazione di quest' olio, ne trovava un' evidente reazione nel tessuto adiposo sottocutaneo. Contemporaneamente che sul mesenterio, ricercavo la reazione del *Baudoin* sull' estratto etereo del tessuto pancreatico, senza mai ottenerne il minimo ac-

cenno alla caratteristica colorazione, pur essendo stati messi gli animali in condizioni diverse d'esperimento.

Ho cercato allora se il grasso non si depositasse nell'organo molte ore dopo somministrato, sapendo che la sua prima vera apparsa nelle cellule pancreatiche si ha dopo circa trent'ore dal cibo. Il risultato ottenuto (n. 5) deporrebbe contro quest'ipotesi.

In complesso, sebbene lontana dal dare un valore definitivo alle scarse ricerche della serie, mi sembra che anche queste ultime esperienze promettano poco in favore dell'ipotesi dell'assorbimento grassoso, o per lo meno non infirmino l'altra, della formazione in sito del grasso.

* * *

Infine devo richiamare l'attenzione sopra un fenomeno importante, casualmente rilevato per un inconveniente del metodo usato.

Già in principio delle mie osservazioni accennai che l'esame dell'organo a fresco dà buoni risultati, purchè si sia assai solleciti nello studiarne i preparati; ma che i rapidi passaggi negli alcools molto allungati rappresentano un possibile mezzo di fissazione, su cui assolutamente non si può fare assegnamento; cosicchè tali preparati non si conservano. Così accadde a me. Nelle tavole delle esperienze ho messe per ultime le osservazioni ripetute su vari preparati, sia qualche giorno, sia un mese e più dopo il primo esame.

Le osservazioni compiute dopo qualche giorno, mi lasciarono col dubbio d'aver rilevato nel secondo esame una quantità di grasso maggiore che nel primo. Quelle ripetute dopo più d'un mese mi mostrarono che di contorni cellulari, di nuclei, di granuli albuminosi non esisteva più traccia nei preparati di pancreas tolti ad animali tenuti a digiuno per un tempo variabile dalle 40 alle 80 ore circa; esisteva invece in essi una grande quantità di grossissime ed irregolari gocciole di grasso, le quali si mostravano chiaramente come le uniche superstiti fra le sostanze componenti la cellula. Que-

sto disfacimento del protoplasma e del nucleo non l'ho osservato che in grado minimo nei pancreas di animali che avevano subìto un assai breve digiuno o che erano morti di fame.

È certo che tali alterazioni sono avvenute nei primi giorni dopo montati i preparati. Non so se vi abbia concorso in qualche modo la glicerina; credo che per lo meno il Sudan sia stato estraneo, come causa o coefficiente, a questi processi intracellulari, perchè il *Daddi* che l'ha introdotto nella tecnica microscopica e lungamente usato, lo suggerisce anche perchè innocuo ai tessuti.

Faccio osservare, che tali metamorfosi postmortali sono avvenute in cellule le quali avevano subìto un certo digiuno, e perciò, sebbene debilitate nelle loro attività vitali, erano al certo suscettibili di riprendere le funzioni specifiche; mentre queste stesse metamorfosi non si osservano nei pancreas tolti ad animali ben nutriti o estremamente esauriti.

Volendo arrischiare un'ipotesi si potrebbe pensare, che le cellule fornite della loro piena vitalità sono composte di sostanze ben definite e stabili nella loro composizione e perciò alla morte che le sorprende esse non rispondono con ulteriori processi chimici, i quali per compiersi potrebbero richiedere dalle cellule o la vita o la labilità estrema dei componenti.

Queste condizioni potrebbero verificarsi nel secondo periodo del digiuno, e da ciò quella postmortale metamorfosi grassosa, che si manifesta nelle cellule sebbene queste siano sottratte ad ogni contatto con l'atmosfera, con sostanze capaci di modificarle e probabilmente anche ad ogni azione batterica.

Negli ultimi stadi dell'inanizione infine, potrebbe essere che la maggior parte dei componenti cellulari si fosse scomposta e in qualche modo per i bisogni dell'organismo consumata, talchè il protoplasma, già reso povero del suo materiale, non è più capace, per naturale conseguenza, di ulteriori modificazioni, dopo tolto dall'organismo.

Bibliografia.

1. SATA, Zieglers Beitr., Bd. 27.
2. STANGL, s. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 35, S. 481.
3. DOGIEL, Arch. f. Anat., 1893.
4. FISCHER B., Centrabl. f. allg. Pathol. etc., Bd. 13, No. 23, S. 493 und Bd. 14, Heft 15, S. 621.
5. HERXHEIMER, Ergebnisse der allg. Pathol. und pathol. Anat. des Menschen und der Thiere, 1904, S. 632.
6. WEICHSELBAUM und STANGL, Wien. Klin. Wochenschr., 1901, No. 41 (Wirchow-Festnummer).
7. v. Hansemann, Virchow's Arch., Bd. 148, S. 355.
8. DUMAS, Leçons sur la statique chimique des êtres organisés, 1841.
9. Annales de chimie, 1841, XII, pag. 153.
10. Virchow's Archiv, Bd. CI, 1891, pag. 134.
11. Zeits. f. Biol., 22, 278.
12. PFLÜGER, Ueber Entstehung von Fett aus Eiveiss in Körper der Thiere. (Archiv f. ges. phys., Bd. 51, pag. 36-35, 91. — Ueber Fleisch und Fettmassung. (Archiv f. ges. phys., Bd. 43, S. 2, 1891). — Ueber Entstehung mit Kohlenhydraten und Fleischen. (Archiv. f. ges. phys., Bd. 59, pag. 5-6, 1892).
13. Ueber Fettansatz in Thierkörper (Med. Centralb., 1882, pag. 129-130).
14. Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fett in Thierkörper. (Virchow's, Archiv., Bd. 95, S. 407, 484).
15. Eben das selbst., VIII, S. 153, 1872.
16. Zeits. f. Biol., Bd. IX, 1873.
17. STUDIATI e DADDI, Sul tessuto adiposo (Laboratorio di Fisiologia della R. Università di Pisa, 1895).
18. STUDIATI, Sul carattere fisiologico del tessuto adiposo e sulle sue relazioni con l'intero organismo, Pisa, 1878.
19. NASSE, Fettgesetzung und Fettbildung in thierschenkörper (Biologische Centralblatt) Bd. VI, Juli 1886).
20. POLIMANTI, Pflüger's Arch., Bd. 70, S. 349, 1898.
21. LEBEDEFF, Pflüger's Arch., Bd. 31, S. 11. Zentralbl. f. med. Wiss., 1882, No. 8.
22. MUNK, Virchows Arch., Bd. 95, S. 407.
23. ROSENFELD, Allgem. med. Zentr. Zeitg. 1897 und 1900. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 28, S. 256 und Bd. 36, S. 232. Zentr. f. inn. med. 1901, S. 145. Verhandl. der Kongress f. inn. Med. 1897, 1899, 1901, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 17.

L'AZIONE DEI NUCLEOPROTEIDI E DEI LORO PRODOTTI DI SCISSIONE SULLA COAGULAZIONE DEL SANGUE.

Ricerche

DEI DOTTORI CARLO FOÀ E MARIO LEVI, DI TORINO.

Le prime esperienze sull'azione che gli estratti acquosi di organi freschi esercitano sulla coagulazione del sangue, vennero eseguite nel 1883 da *P. Foà* e *Pellacani* (1), i quali dimostrarono che iniettando di questi estratti nella giugulare di conigli, si ottiene la morte istantanea coi sintomi della più acuta asfissia, e si trova estesa coagulazione del sangue nel cuore e nei vasi della piccola circolazione. *Wooldridge* (2) nel 1891 cercò di isolare dagli estratti acquosi degli organi, la sostanza che agisce sulla coagulazione del sangue, e la ottenne precipitandola dall'estratto acquoso con acido acetico. Egli chiamò impropriamente questa sostanza «*fibrinogeno dei tessuti*» e noi sappiamo oggi che essa è un nucleo-proteide. Il *Wooldridge* esperimentò l'azione di questa sostanza, iniettandola nella giugulare dei cani ed osservò che per iniezione di una piccola dose il sangue diviene molto lentamente coagulabile e non si hanno trombosi nel sistema vascolare; per una dose più forte, si osserva una trombosi limitata al territorio della vena porta, mentre nel rimanente del sistema circolatorio il sangue è liquido, e raccolto in una provetta può conservarsi liquido oltre 24 ore. L'A. designa col nome di *fase positiva* la produzione dei coaguli endovascolari e di *fase negativa* la soppressione della coagulabilità del sangue.

---

(1) Archivio delle Scienze mediche, vol. III, 1883.
(2) WOOLDRIDGE, *Die Gerinnung des Blutes*, 1891.

Nel coniglio trovò che assai più facilmente che non nel cane si ottengono estese coagulazioni endovascolari. Se però la dose iniettata è piccola si può ottenere che il sangue divenga sempre più lentamente coagulabile, senza che si osservino trombosi in alcun tratto del sistema circolatorio.

Pekelharing (1) ripetè le stesse esperienze con identico risultato. Ricercò la causa della fase negativa e credette di trovarla nella formazione da parte dell'organismo di un antifermento costituito da proteosi. *Martin*, *Halliburton* e *Brodie* negarono che questa potesse essere la causa della diminuita coagulabilità del sangue, poichè non trovarono proteosi nel sangue. *Arthus* (2) osserva però che questi potrebbero essere scomparsi dal sangue dopo di aver agito come anticoagulanti. *Arthus* condivide l'opinione di *Delezenne* che la sostanza anticoagulante si formi per azione dei leucociti. Secondo *Lilienfeld* (3) il nucleoproteide del timo risulta dall'unione di una nucleina con l'istone, perciò viene da lui chiamato nucleoistone. Esso si scinderebbe nell'organismo nei suoi componenti di cui uno — la nucleina — ha azione coagulante, l'altro — l'istone — agisce invece come anticoagulante.

A seconda della dose di nucleoistone iniettato predominerebbe l'azione dell'uno o dell'altro dei suoi componenti, e così si spiegherebbero tanto il ritardo quanto l'acceleramento della coagulazione del sangue a seconda dei casi. Recentemente il *Bottazzi* (4) iniettando nucleoproteidi di placenta osservò che nel coniglio essi producono trombosi endocardiaca ed endovascolare, mentre nel cane si ottiene un ritardo e talora la scomparsa completa della coagulabilità del sangue.

Carbone e *Zanfrognini* (5) studiando l'azione delle iniezioni

---

(1) Pekelharing, *Untersuchungen über das Fibrinferment*, 1892. — *Studien über Blugerinnung*. Amsterdam, 1893.

(2) Arthus, *La coagulation du sang*. Paris, 1900. (Biblioteca « Scientia »).

(3) Lilienfeld, *Ueber Blutgerinnung* (Zeit. f. Physiol. Ch., Bd. 20, 1895).

(4) Bottazzi, *Proprietà di nucleoproteidi estratti dalla placenta muliebre* (R. Accad. Med. di Genova, anno XVIII, pag. 158).

(5) Carbone e Zanfrognini, *Azione dei costituenti chimici dei linfociti sul sangue e sull'organismo*. (Memorie dell'Acc. delle Scienze di Modena, vol. IV, 1902).

endovenose di nucleoproteide ebbero risultati analoghi a quelli degli altri autori, e nel loro lavoro si trova un' ampia discussione intorno alle cause dei fenomeni osservati, a base della quale vengon messe ed accettate le conclusioni di *Lilienfeld* sulla composizione chimica del nucleoistone. Noi ci permettiamo di tralasciare per ora un più ampio resoconto delle esperienze di questi Autori riserbandoci di ricordarle qua e là quando esse potranno portar luce sulle esperienze analoghe da noi ripetute.

Oltre all'azione dei nucleoproteidi, venne studiata separatamente l'azione dei loro costituenti chimici e *Lilienfeld* fece per il primo queste ricerche basando su di esse la teoria che già ricordammo. Secondo questo Autore la nucleina (ricavata dal nucleoistone di timo digerendolo con HCl a 0,8 °/₀) iniettato nella dose di circa gr. 2,0 nella giugulare di un coniglio dà trombosi della vena porta e splenica, ed accelera *in vitro* la coagulazione del sangue.

L' *istone* invece nella dose di grammi 0,3 per kg. di animale produce la completa incoagulabilità del sangue, ed agisce pure se aggiunto in vitro al sangue normale. Non riferiamo qui il metodo usato per ricavare queste sostanze, rimandando il lettore al lavoro originale di *Lilienfeld* e ad una nota di recente pubblicata da uno di noi, dove il metodo ed i risultati di *Lilienfeld* vennero controllati e discussi [1]. *Carbone* e *Zanfrognini* ripeterono le iniezioni di nucleina e di istone e poterono confermare che l' istone ha un'azione anticoagulante *in vivo* e *in vitro*, azione che essi attribuiscono al suo potere di precipitare il fibrinogeno. Quanto alle iniezioni di nucleina, contrariamente ai risultati di *Lilienfeld* essi trovarono che essa non produce mai coagulazione intravascolare anche se iniettata in forti dosi, e in vitro non ha che una debole azione accelerante sulla coagulazione del sangue.

Nel 1900 tre sperimentatori con tre metodi diversi, giunsero pressochè alla medesima conclusione: che cioè il nucleo-

---

[1] Carlo Foà, *Ricerche sui nucleoproteidi e sui loro prodotti di scissione.* (Rendic. della R. Acc. dei Lincei, 1904, e Arch. Ital. de Biol., XLI, p. 387).

proteide ottenuto precipitando con acido acetico l'estratto acquoso dell'organo, non è una sostanza unica, ma risulta dall'unione di due sostanze. Malgrado l'apparente identità della conclusione non è difficile per chi legga le tre memorie in questione [1] di concludere che le sostanze dai tre autori isolate non sono le medesime, e che coi diversi metodi impiegati dai tre Autori citati, si ottengono sostanze aventi caratteri assolutamente diversi. Non è qui il luogo di riferire queste ricerche di indole esclusivamente chimica, tanto più che esse vennero già discusse e controllate da uno di noi nel lavoro citato, e non poterono trovare piena conferma. Diremo solo sommariamente qualcosa del lavoro di *Huiskamp* il quale ci suggerì alcune esperienze che riferiremo più sotto e che vennero da noi eseguite prima che più accurate ricerche ci avessero dimostrato la poca attendibilità dei risultati di *Huiskamp*. Questo Autore trattando l'estratto acquoso di timo con una soluzione di $CaCl_2$, e aggiungendone tanta che il sale venisse a trovarsi nella concentrazione di 0,1 %, ottenne un precipitato che egli chiama *nucleoistone* perchè da esso riesce ad ottenere, digerendolo con acido cloridrico al 0,8 %, una nucleina e un istone. Allontanato questo precipitato, si riesce ad averne un altro aggiungendo qualche goccia di acido acetico al liquido filtrato. Questo secondo precipitato sarebbe, secondo *Huiskamp*, un *nucleoproteide* dal quale non si può ricavare istone. Si capisce subito quanta importanza questi risultati potrebbero avere per la teoria dell'azione di queste sostanze proteiche sulla coagulazione, perchè contenendo l'una un istone e l'altra essendone priva, si sarebbe potuto chiarire la parte che a questa sostanza spettasse nei fenomeni più volte ricordati, e soprattutto la teoria di *Lilienfeld* avrebbe potuto essere sottoposta a serio controllo. Fu con questi intendimenti che, prima ancora di ripetere le esperienze di *Huiskamp*, studiammo l'azione delle due sostanze isolate col suo metodo, sulla

---

[1] J. Bang, *Bemerkungen über das Nucleohiston.* (Zeit. f. Physiol., Ch. XXX, 1900). — W. Huiskamp, *Ueber die Eiweisskörper der Thymusdrüse.* (Zeit. f. Physiol. Ch., XXXII, 1901). — Malengreau, *Deux nucleo-albumines et deux histones dans le thymus.* (La Cellule, XVII, pag. 339, 1900).

coagulazione del sangue. Ma quando vedemmo che esse non avevano azione fondamentalmente diversa sulla coagulazione, e ci accorgemmo nel prepararle che non tutti i dati di *Huiskamp* erano confermabili, credemmo più opportuno intraprendere prima qualche ricerca chimica di controllo e sospendemmo le esperienze sulla coagulazione.

Uno di noi riferì nel lavoro citato il risultato di queste ricerche dalle quali apparve non esser possibile differenziare nettamente le due sostanze isolate da *Huiskamp*, poichè dall'una e dall'altra è possibile di ricavare una nucleina ed un istone, e dalle quali emerse pure un altro fatto che ci servirà più tardi a discutere i risultati delle esperienze sulla coagulazione, che cioè l'istone non è come tale un componente normale dei proteidi cellulari, ma è un prodotto artificiale dovuto all'azione dell'acido cloridrico sopra una proteina che sta legata alla nucleina per formare il nucleoproteide. L'acido cloridrico al 0,8 % non agisce sul nucleoproteide come un acido sopra un sale separandone la base dall'acido per formare un nuovo composto, ma altera la proteina che sta normalmente unita alla nucleina, denaturandola e formando una specie di acidalbumina che è l'istone. Su queste ricerche ritorneremo più tardi; per ora riferiremo le esperienze eseguite, riportando pure alcune di quelle fatte colle sostanze isolate col metodo di *Huiskamp* perchè si veda come esse abbiano un'azione quasi identica sulla coagulazione del sangue. In tutte le nostre esperienze la sostanza veniva disciolta, ed iniettata nella giugulare, e il sangue di cui si voleva saggiare il tempo di coagulazione veniva raccolto in provette, mediante una cannula di vetro innestata nella carotide.

Esperienze eseguite col « nucleoistone » e col « nucleoproteide » di Huiskamp.

Proteidi di rene.

Un fegato di vitello di grammi 1700 viene completamente lavato facendo penetrare per la vena porta circa 20 litri di soluzione fisiologica di cloruro sodico. Ridotto l'organo in poltiglia colla macchina tritacarne,

ed estratto con cinque volte il suo peso di acqua, estraggo i proteidi col metodo di *Huiskamp*. È da notare che con questo metodo il nucleoistone viene ricavato in combinazione calcica.

Però se esso vien ridisciolto con poche goccie di ammoniaca e poi riprecipitato con acido acetico, e più volte lavato con acqua acidulata, si può liberarlo in gran parte dal calcio.

Esperimentammo così l'azione del nucleoistone calcico come quella del nucleoistone privo di calcio.

Nucleoistone calcico.

Esperienza I. — Sangue normale di coniglio coagula in 7′ 40″ coll'aggiunta *in vitro* di un po' di nucleoistone calcico di fegato coagula in..... 5′

Esperienza II. — Sangue normale coagula in 7′ 40″; inietto nella giugulare 5 cm³ di soluzione di nucleoistone calcico contenente due gr. di sostanza. Il sangue di un 1° salasso fatto immediatamente dopo l'iniezione coagula in..... 7′ 30″

Dopo 5′ nuovo salasso. Coagula in..... 20′
Dopo altri 5′ » » » in..... ..... 20′
» » » » » » in..... 12′ 30″

Nuova iniezione di 5 cm³ di soluzione. Forti convulsioni. Arresto del respiro e morte. Cuore destro pieno di coaguli.

Esperienza III. — Sangue normale coagula in 6′ 50″. Iniezione di 5 cm³ di soluzione contenente gr. 6 di nucleoistone calcico. Forti convulsioni e morte. Non è possibile ricavare sangue dalla carotide. Cuore destro e vasi polmonari pieni di coaguli.

Nucleoistone privo di calcio.

Esperienza IV. — Sangue normale coagula in 12′ 15″. Iniezione di 5 cm³ di soluzione contenente gr. 1,5 di sostanza.

1° salasso subito dopo l'iniezione coagula in 9′ 20″
2° salasso 15′ dopo l'iniezione coagula in.... 25′ 12″

Esperienza V. — Sangue normale coagula in 9′ 30″; iniezione di 15 cm³ di soluzione (6 gr. di sostanza). Forti convulsioni e morte. Cuore destro e vasi polmonari pieni di coaguli.

« Nucleoproteide » di Huiskamp.

Esperienza VI. — Il sangue normale coagula in..... 2′ 45″
coll'aggiunta di nucleoproteide *in vitro* in..... 45″

Esperienza VII. — Iniezione nella giugulare di 5 cm³ di soluzione (1 gr. di sostanza). Convulsioni e dispnea, poi l'animale si rimette.

Il sangue normale coagula in..... 5′ 30″

Subito dopo l'iniezione coagula in 1′ 40″ (periodo delle convulsioni asfittiche).

Dopo 6′ dall'iniezione il sangue rimane definitivamente liquido.

Esperienza VIII. — Iniezione di 8 gr. di sostanza sciolti in 20 cm³ di liquido. Forti convulsioni e morte. Cuore destro e vasi polmonari pieni di coaguli.

Proteidi di rene.

Esperienze « in vitro ».

a) il sangue normale coagula in.....			12′ 5″
con nucleoproteide di rene di vitello in			8′
b) il sangue normale	coagula	in	8′ 50″
con nucleoistone calcico	»	»	11′
c) sangue normale	»	»	8′ 50″
con nucleoistone privo di Ca	»	»	4′ 30″
d) con nucleoistone privo di Ca	»	»	4′
sangue normale	»	»	8′ 50″

«Nucleoproteide» di Huiskamp.

Esperienza IX. — Il sangue normale coagula in 7′. Iniezione di gr. 2,25 di nucleoproteide. Morte istantanea. Cuore disteso da coaguli. Vasi polmonari, vena porta e vena cava trombizzate.

Esperienza X. — Il sangue normale coagula in 10′ 55″; iniezione di gr. 0,53 di nucleoproteide. Il sangue estratto 10′ dopo l'iniezione dà un coagulo molle dopo un'ora.

«Nucleoistone» di Huiskamp.

Esperienza XI. — Sangue normale coagula in 11′. Iniezione di gr. 0,5 di nucleoistone calcico.

Dopo 10′ il sangue coagula in 10′ 10″.

Esperienza XII. — Sangue normale coagula in 11′ 25″. Iniezione di gr. 2 di nucleoistone calcico. Morte istantanea. Cuore destro e vasi polmonari pieni di coaguli.

Dobbiamo aggiungere che esperienze analoghe a quelle che riferimmo vennero pure da noi eseguite coi proteidi estratti dal *lievito di birra*, e che i risultati furono identici a quelli ottenuti coi proteidi di fegato e di rene.

Le *conclusioni* che possiamo trarre dalle esperienze riferite (le quali sono solo una parte di quelle che eseguimmo, ma che per brevità non riferiamo avendo dato tutte identico risultato), sono le seguenti:

1°. Non vi è differenza notevole fra l'effetto delle iniezioni di nucleoproteidi e di nucleoistoni ricavati col metodo di *Huiskamp*.

2°. Il risultato è il medesimo per i proteidi di fegato, di rene e di lievito di birra.

3°. I proteidi in questione se iniettati in piccola dose nella giugulare di un coniglio ritardano la coagulazione del sangue, e arrivano talora ad abolirla; se iniettati in forte dose di colpo producono la morte istantanea dell'animale, e l'autopsia rivela trombosi quasi generale dell'albero circolatorio.

4°. Quando il nucleoistone è in combinazione calcica i risultati non sono così precisi e schematici, come quelli che si ottengono iniettando sostanze prive di calcio. Questo dipende dal fatto che non sempre il calcio combinato (?) o trascinato dal proteide è nella stessa quantità, ed è noto quale diversa influenza possano esercitare le iniezioni di sali di calcio sulla coagulazione del sangue, a seconda delle quantità che se ne iniettano.

5°. In vitro l'azione dei nucleoproteidi si manifesta con un acceleramento della coagulabilità del sangue.

* * *

Le esperienze che facemmo coi proteidi ottenuti col metodo di *Huiskamp* vennero da noi ripetute col nucleoproteide unico ricavato coll'antico metodo di *Wooldridge*. Non riferiamo queste esperienze, perchè esse sarebbero una inutile ripetizione sia delle molte esperienze eseguite dagli Autori che più sopra citammo, sia delle nostre esperienze fatte coi proteidi separati. Soltanto due esperienze riferiremo che ci pare abbiano una speciale importanza. Dalla prima di queste due esperienze (esperienza XIII) si ricava che facendo iniezioni di forti quantità di nucleoproteide ma a dosi refratte l'animale muore, ma

non si produce la estesa coagulazione endovascolare che si produrrebbe se la stessa quantità di sostanza venisse iniettata d'un sol colpo. La seconda esperienza (esperienza XIV) ci dimostra che talora dopo una iniezione di una dose piuttosto forte di nucleoproteide si può ricavare del sangue che coagula in tempo non minore del normale, mentre pochi secondi dopo l'animale muore con trombosi del cuor destro e delle vene cave. Ora se si pone mente che il sangue di cui si saggia la coagulazione viene estratto dalla carotide, che l'iniezione viene praticata nella giugulare e che la trombosi si produce solo nell'albero venoso, si affaccerà alla mente questa semplice spiegazione: che il nucleoproteide iniettato nella giugulare coaguli subito il sangue del cuore destro, che arrestandosi perciò il piccolo circolo il sangue non passi nel polmone e perciò il sangue del cuore sinistro e delle arterie rimanga normale quanto al tempo di coagulazione.

Esperienza XIII. — Il sangue normale coagula in 6′ 20″. Si iniettano gr. 0,5 di nucleoproteide di rene, sciolti in 5 cm³ di liquido; il sangue coagula in 7′.

Dopo 5′ si iniettano altri 0,5 gr. di sostanza. Il sangue coagula in 15′
» » » » » » » » » 10′

L'animale muore senza convulsione e si trova sangue liquido nei vasi e nel cuore.

Esperienza XIV. — Iniezione di gr. 1 di nucleoproteide di timo di vitello.

Il sangue normale coagula in 7′ 20″.

Subito dopo l'iniezione si ricava un campione di sangue che coagula in 7′. Mentre si fa il salasso l'animale cade in preda a forti convulsioni e muore. All'autopsia si trova il cuore destro pieno di coaguli, il cuore sinistro e le grosse arterie completamente vuoti.

Un'osservazione che si può fare su tutte le esperienze nelle quali si ottiene la fase della diminuita coagulabilità, è che questa diminuzione è progressiva. Il sangue estratto subito dopo l'iniezione coagula in un tempo poco diverso dal normale, talora anche un po' minore. Solo il sangue estratto 10′ o 20′ dopo l'iniezione si dimostra più difficilmente coagulabile, e talora incoagulabile affatto. Questo divenire pro-

gressivamente incoagulabile del sangue dopo l'iniezione del nucleoproteide è un fatto molto importante sul quale ritorneremo per cercare di spiegare l'azione del nucleoproteide stesso.

* * *

Riferiamo ora alcune esperienze eseguite coi prodotti di scissione dei nucleoproteidi, osservando che usammo per queste esperienze non già i proteidi separati col metodo di *Huiskamp* ma il nucleoproteide unico ottenuto precipitando con acido acetico l'estratto acquoso dell'organo. Esso veniva sottoposto all'azione dell'acido cloridrico al 0,8 % il quale veniva rinnovato per 3–4 giorni fino a che il liquido filtrato non desse più precipitato alcuno nè con ammoniaca, nè saturato con NaCl. Questa era la prova che non era più passato istone in soluzione, che cioè tutto il nucleoproiteide era stato scisso, e ciò che rimaneva indisciolto era nucleina pura, mentre l'istone era tutto disciolto nell'acido cloridrico. La nucleina veniva raccolta su filtro, pesata umida, disciolta in acqua leggermente alcalinizzata, poi la soluzione veniva centrifugata per allontanare le particelle sospese. (La filtrazione procede troppo lentamente). L'istone veniva precipitato dalla soluzione cloridrica o con 4 volumi di alcool e 4 di etere, oppure saturando la soluzione con Na Cl. Il precipitato (in questo secondo caso lavato rapidamente con acqua) veniva raccolto su filtro e seccato nel vuoto su acido solforico. La sostanza veniva pesata secca ed era quasi completamente solubile in acqua, se polverizzata bene in un piccolo mortaio di vetro.

Esperienze eseguite colla nucleina.

(Nucleina di timo). [1]

Esperienza XV. — Il sangue normale coagula in 5′ 20″.

Inietto nella giugulare 15 cm³ di soluzione. Il sangue ricavato due minuti dopo l'iniezione coagula in 4′ 10″. L'animale d'un tratto cessa

[1] Nelle esperienze XV, XVI, XVII, la soluzione iniettata non era stata accuratamente centrifugata, perciò la subita morte dell'animale è dovuta ad emboli delle polmonari.

di respirare e muore. Sangue liquido in tutto il sistema vasale. Cuore vuoto flaccido.

Esperienza XVI. — Il sangue normale coagula in 5′ 30″. Inietto gr. 1,5 di nucleina sciolti in 15 cm³ di liquido. L'animale muore dopo pochi minuti. Il sangue estratto dopo 3′ dall'iniezione coagula in 4′.

Esperienza XVII. — Il sangue normale coagula in 8′. Inietto gr. 2 di nucleina. L'animale muore con forti convulsioni. Il sangue estratto con respirazione artificiale coagula in 3′. Sangue liquido nel cuore e nei vasi.

Esperienza XVIII. — Il sangue normale coagula in 7′ 30″. Inietto gr. 3 di nucleina sciolti in 25 cm³ di liquido. L'animale dopo un po' di dispnea si rimette. Il sangue estratto dopo 5′ dall'iniezione coagula in 7′. L'animale vive ancora due giorni.

Esperienza XIX « in vitro ». — Il sangue normale coagula in 4′ 30″.

Coll' aggiunta di un egual volume di soluzione di nucleina coagula in 3′

» » » » » » molto più concentrata della precedente coagula in 7′ 15″.

Esperienze eseguite con nucleina di fegato.

Esperienza XX « in vitro ». — Il sangue normale coagula in 9′ 30″.

Coll'aggiunta di due volumi di soluzione concentrata di nucleina il sangue si mantiene liquido. A capo di 12 ore si nota al fondo della provetta un precipitato fioccoso.

Esperienza XXI « in vitro ». — Il sangue normale coagula in 8′ 40″.

Coll'aggiunta di un egual volume di soluzione diluita di nucleina, il sangue coagula in 4′. Coll'aggiunta di due volumi di soluzione concentrata di nucleina il risultato è uguale a quello dell'esperienza precedente. Il sangue reso così incoagulabile lo distribuisco in 3 provette e lo saggio rispettivamente con $CaCl_2$, nucleoproteide, nucleoproteide con $CaCl_2$. Coi due primi reagenti il sangue non coagula, mentre invece coll'aggiunta di nucleoproteide e $CaCl_2$ dopo 2 ore il sangue è completamente coagulato.

Esperienza XXII « in vitro ». — Il sangue coagula in 7′. Coll'aggiunta di egual volume di soluzione diluita di nucleina coagula in 3′.

Esperienza XXIII. —Il sangue normale coagula in 6′ 40″. Inietto nella giugulare gr. 1 di nucleina sciolto in 15 cm³ di liquido. Il sangue estratto subito dopo l'iniezione coagula in 3′. L'animale muore in preda a convulsioni. (La soluzione conteneva particelle solide sospese).

Esperienza XXIV. — Il sangue normale coagula in 7′ 30″. Inietto gr. 3 di nucleina sciolti in 30 cm³ di liquido. Il sangue estratto 5′ dopo l'iniezione a capo di 7 ore è ancora liquido. L'animale sopravvive poche ore.

Esperienza XXV. — Il sangue normale coagula in 10′ 30″. Inietto gr. 3 di nucleina sciolti in 25 cm³ di liquido. Il sangue estratto subito dopo l'iniezione rimane incoagulato per 5 ore. L'animale muore subito dopo questo salasso. Si estraggono ancora poche goccie di sangue con respirazione artificiale, e queste coagulano in 35′. All'autopsia si trova cuore vuoto e sangue liquido in tutti i vasi.

Esperienze eseguite colla nucleina di rene.

Esperienze « in vitro ». — *a*) il sangue normale	coagula	in	8′ 50″
con nucleina	»	»	7′
b) il sangue normale	»	»	10′ 30″
con nucleina	»	»	8′ 10″

Esperienza XXVI. — Il sangue normale coagula in 8′ 50″. Si inietta 1 gr. di nucleina, e il sangue estratto subito dopo l'iniezione coagula in 6′ 40″. L'animale sopravvive.

Esperienza XXVII. — Il sangue normale coagula in 8′. Si inietta 1 gr. di nucleina. Il sangue coagula in 5′ 30″. Si inietta un altro grammo di nucleina. Il sangue coagula in 8′ 15″. L'animale sopravvive.

Esperienza XXVIII. — Si iniettano gr. 3 di nucleina. L'animale muore subito perchè la soluzione non era ben filtrata. All'autopsia si trova cuore vuoto e sangue liquido nei vasi.

Dalle esperienze eseguite si possono trarre le seguenti conclusioni:

1°. La nucleina di rene e di timo agisce così *in vitro* come *in vivo* accelerando un poco la coagulazione del sangue.

2°. In nessun caso si riesce ad ottenere coagulazione endovascolare, anche per iniezione di forti dosi di nucleina. Sono così confermati i risultati di *Carbone* e *Zanfrognini* in contraddizione con quelli di *Lilienfeld.*

3°. La nucleina di fegato si comporta diversamente da quella di timo e di rene. Essa agisce in piccola dose accelerando di poco la coagulazione del sangue, in forte dose ritardandola di molto.

Si può ridare la coagulabilità al sangue reso incoagulabile *in vitro* dalla nucleina di fegato aggiungendo un po' di nucleoproteide con cloruro di calcio. Verosimilmente la nucleina di fegato impedisce *in vitro* la coagulazione del sangue

perchè precipita ed inattiva il fermento e trascina con sè i sali di calcio.

La sola aggiunta di nucleoproteide o di cloruro di calcio separatamente non basta a far coagulare il sangue reso incoagulabile dalla nucleina di fegato.

Lasciando per ora da parte i risultati difficilmente spiegabili che si ottengono colla nucleina di fegato, ciò che più importa è di notare che la nucleina non è punto l'agente coagulante che il *Lilienfeld* pone a base della sua teoria. È questo un fatto che unito ad altri che in parte già vedemmo e in parte già dimostreremo in seguito, rende la teoria di *Lilienfeld* affatto insostenibile.

Esperienze eseguite coll' istone di timo.

Eseguimmo 4 esperienze sul coniglio iniettando la dose di 0,3 di istone secco per kg. di animale. Non riferiamo le singole esperienze perchè tutte quattro diedero l'identico risultato. L'istone in questa dose agisce sempre come anticoagulante, e il sangue che si ricava dopo l'iniezione non coagula coll'aggiunta di nucleoproteide, nè di $CaCl_2$, nè con la diluzione, nè per l'azione di una corrente anche prolungata di CO_2. La cosa più importante da far notare è che neppure la nucleina può ridare al sangue-istone la sua coagulabilità, e questo è un nuovo fatto che contraddice ai risultati di *Lilienfeld*. Il solo mezzo per far coagulare il sangue istone è di lasciarlo fuoruscire dal vaso senza cannula in modo che esso venga a contatto coi tessuti circostanti; allora in pochi minuti coagula. L'istone agisce pure *in vitro* come anticoagulante, ed il sangue così trattato ha le stesse proprietà di quello ottenuto dopo un'iniezione di istone. L'animale a cui venne iniettata una soluzione di istone anche se perfettamente limpida e filtrata, muore subito in preda a convulsioni. Questo è dovuto forse agli emboli che si formano in circolo per la precipitazione del fibrinogeno. L'azione anticoagulante dell'istone è appunto dovuta al suo potere di precipitare il fibrinogeno, come *Carbone* e *Zanfrognini* hanno dimostrato.

* * *

Studiammo finora l'azione dei nucleoproteidi e dei loro prodotti di scissione sulla coagulazione del sangue.

Prenderemo ora ad esaminare brevemente le teorie che furono emesse dai vari sperimentatori per spiegare questa azione e particolarmente la cosidetta fase negativa della coagulazione del sangue.

La *prima ipotesi* che in ordine di tempo venne enunciata è quella di *Pekelharing* (1). Secondo questo autore l'azione ritardante che una piccola iniezione di nucleoproteidi esercita sulla coagulazione del sangue, sarebbe dovuta al fatto che i nucleoproteidi iniettati si peptonizzano in circolo. Il sangue in fase negativa sarebbe dunque un sangue-peptone.

Le obbiezioni che si possono fare a questa ipotesi sono le seguenti:

1°. *Martin* (2), *Halliburton* e *Brodie* (3) fecero la ricerca del peptone nel sangue in fase negativa e non ne trovarono traccia.

2°. Il peptone esplica le sue proprietà anticoagulanti soltanto sul cane e non sul coniglio. La fase negativa si ottiene invece con tutta facilità nel coniglio.

3°. È assai poco verosimile che i nucleoproteidi subiscano tanto rapidamente in circolo un processo di peptonizzazione che non si saprebbe ove localizzare e all'azione di quali fermenti attribuire.

4°. I peptoni non agiscono di per sè direttamente sulla coagulazione del sangue, ma solo in quanto provocano nell'organismo e più propriamente nel fegato (secondo le ricerche di *Délezenne*) una sostanza anticoagulante. Appare perciò inutile pensare ad una trasformazione dei nucleoproteidi in peptoni per capire la produzione di questa sostanza anticoagu-

---

(1) Pekelharing, Zeitsch. f. Physiol. Ch., XV, pag. 455.
(2) Martin, Journal of Physiol., XV, pag. 375.
(3) Halliburton and Brodie, Goulstonian Lectures, 1898.

lante. Più semplice, e, come vedremo ancora in seguito, più conforme al vero, è l'ipotesi che i nucleoproteidi come tali abbiamo la proprietà simile a quella dei peptoni, di provocare cioè nell'organismo la formazione di una sostanza anticoagulante. Essi in fatti non agiscono direttamente sulla coagulazione *in vitro*, ma agiscono soltanto se vengono iniettati in circolo.

Una seconda ipotesi che venne ripetuta in molti trattati, senza che fosse mai assoggettata ad una critica diligente, è quella di *Lilienfeld*. Egli crede che il nucleoproteide iniettato si scinda in circolo ne' suoi componenti, la nucleina e l'istone, e che a seconda che prevale l'azione dell'uno o dell'altro di questi corpi si abbia trombosi generale o fase negativa. Il sangue in fase negativa sarebbe quindi un sangue istone. A questa teoria si possono fare le seguenti obbiezioni:

1°. Il sangue in fase negativa coagula se vi si aggiunge fibrinfermento, se lo si diluisce con acqua e se lo si fa attraversare da una corrente di CO_2 (*Pekelharing*). Il sangue istone secondo le esperienze di *Lilienfeld* stesso e di altri non coagula coi mezzi suddetti.

2°. Dal sangue in fase negativa si può ottenere del fibrinogeno, il sangue istone ne è invece privo.

3°. La nucleina non è affatto l'agente coagulante per eccellenza che il *Lilienfeld* descrive. Non si deve quindi attribuire alla nucleina messa in libertà per la scomposizione del nucleoproteide, la trombosi generale che avviene per iniezione di forti dosi di questa sostanza.

4°. L'istone secondo le ricerche di uno di noi, più sopra ricordate, non preesiste come tale nel nucleoproteide ma è un prodotto artificiale dovuto all'azione dell'HCl sulla proteina del nucleoproteide. Non è quindi possibile ammettere che esso si ponga in libertà in circolo, in assenza completa delle cause che lo producono *in vitro*.

Dopo queste considerazioni non è più necessario dilungarsi molto a dimostrare come sia errata la teoria di *Lilienfeld* sull'azione anticoagulante dell'istone, il quale agirebbe secondo lui legando la nucleina che nell'atto della coagulazione fuori-

uscirebbe dai leucociti. Analoghe obbiezioni si possono fare alla ipotesi di *Delezenne* che la fase negativa sia dovuta al fatto che il nucleoproteide si scinda, la nucleina venga fissata dal fegato, e l'istone agisca come anticoagulante.

Per istituire un paragone più completo fra il sangue in fase negativa e il sangue istone studiammo l'azione che queste due specie di sangue esercitano sulla coagulazione del sangue normale. Se l'istone o piccole dosi di nucleoproteide fossero anticoagulanti per un'azione diretta sul sangue, in cui precipitassero o immobilizzassero qualcuna delle sostanze che entrano nel fenomeno della coagulazione, un sangue così trattato non dovrebbe esercitare un'azione anticoagulante sul sangue normale. Se invece esso si mantiene liquido perchè contiene in eccesso una sostanza anticoagulante fabbricata nell'organismo, sarebbe capace di mantenere liquido desangue normale. Sotto questo rispetto il sangue in fase nel gativa e il sangue istone già appaiono diversi, se si osserva che il nucleoproteide deve venire iniettato in circolo per agire come anticoagulante, mentre l'istone agisce direttamente *in vitro*. Il divenire progressivamente meno coagulabile del sangue dopo una iniezione di piccole dosi di nucleoproteide, sicchè mentre subito dopo l'iniezione il sangue coagula in un tempo poco maggiore del normale, questo tempo va poi progressivamente crescendo, fa pure pensare che vada lentamente formandosi nell'organismo una sostanza anticoagulante la quale soltanto dopo un certo tempo è in quantità sufficiente per rendere il sangue incoagulabile. Malgrado queste considerazioni che già facevano intravedere una profonda differenza fra il sangue in fase negativa e il sangue istone, volemmo fare le seguenti due esperienze che portassero argomenti più decisivi.

Esperienza XXIX. — Nella giugulare di un coniglio viene iniettato circa un grammo di cloridrato di istone, in soluzione neutra. Il coniglio muore quasi subito, ma si possono estrarre dalla carotide circa 30 ccm. di sangue. Due cc. di questo sangue tenuti in una provetta per campione si mantengono definitivamente incoagulati. Gli altri 28 cc. di sangue vengono iniettati nella giugulare di un secondo co-

niglio. Il sangue normale di questo coniglio coagula in 6'. Il sangue estratto dopo 4' dall'iniezione coagula in 5' 30".

Esperienza XXX. — Nella giugulare di un coniglio vengono iniettati 20 cc. di una soluzione di nucleoproteide di rene, contenenti un grammo e mezzo di sostanza. Il sangue normale coagula in 7' 30". Il sangue estratto dopo 20' dall'iniezione, viene diviso in due porzioni. L'una di circa 10 centimetri si mantiene incoagulata per 3 ore, e poi forma un coagulo molle parziale, l'altra di trenta centimetri cubi viene iniettata nella giugulare di un secondo coniglio. Il sangue di questo coniglio estratto 4' dopo l'iniezione coagula parzialmente dopo un'ora e mezzo mentre il sangue normale coagulava in 9' 20".

Da queste due esperienze i cui risultati sono molto chiari e convincenti, si vede subito quale sia la differenza essenziale fra il sangue in fase negativa e il sangue istone. Quest'ultimo deve la propria incoagulabilità al fatto che l'istone precipita il fibrinogeno, agisce perciò direttamente sul sangue e può agire anche *in vitro;* il primo invece rimane fluido per la presenza di una sostanza anticoagulante che vi si trova in eccesso e che non si produce se non nell'organismo, per l'azione del nucleoproteide, mentre *in vitro* non si produce. Come e dove si produce questa sostanza anticoagulante a cui è dovuta la fase negativa? Si verifica per il nucleoproteide ciò che avviene per il peptone, che cioè sia necessaria la presenza del fegato per la produzione della sostanza anticoagulante? *Carbone* e *Zanfrognini* iniettando per la vena porta delle soluzioni di nucleoistone, e raccogliendo il liquido che fuoruscivа dalla vena cava, trovarono che questo liquido non aveva azione decisamente anticoagulante. Secondo questa esperienza parrebbe quindi che il fegato non entrasse nella produzione della fase negativa.

Tre autori inglesi: *Macwilliam*, *Mackie* e *Murray* [1] trovarono che se si esclude il circolo della metà inferiore del corpo chiudendo l'aorta discendente, e si iniettano poi piccole dosi di nucleoproteide, la fase negativa non si produce. Essa sarebbe quindi dovuta a sostanze anticoagulanti che si formano nei visceri addominali.

[1] Macwilliam, Mackie e Murray, Journal of Physiol., XXX, pag. 381.

Ed ora riassumendo quanto abbiamo esposto fin qui possiamo dire che il sangue in fase negativa non va confuso nè col sangue-peptone nè col sangue-istone e che la sua fluidità è data dal lento, progressivo formarsi nell' organismo di una sostanza anticoagulante la quale si produce per il passaggio del sangue nei visceri addominali e probabilmente per azione del fegato.

Non è forse inutile ricordare qui ancora una volta come la teoria di *Lilienfeld* sulla coagulazione del sangue normale basata sulla scomposizione del nucleoproteide dei corpuscoli bianchi, e sull'azione della nucleina che da esso deriva, così come la teoria dello stesso Autore sulla causa della normale fluidità del sangue circolante nei vasi, la quale risiederebbe nell'istone messo continuamente in libertà dai leucociti, siano completamente fantastiche e non s'accordino con alcuno dei dati dell'esperimento.

Torino, gennaio 1905.

[Dai Laboratorii di Medicina legale e di Materia medica dell'Istituto Superiore in Firenze].

OSSERVAZIONI E RICERCHE SOPRA DUE CASI DI AVVELENAMENTO ACUTO PER ACIDO OSSALICO

per il Dott. EDUARDO FILIPPI

AIUTO ALLA CATTEDRA DI MATERIA MEDICA E TOSSICOLOGIA SPERIMENTALE.

L'ultima conclusione a cui giunge *Corbey* in uno dei più accurati studî che si posseggano sulla tossicità dell'acido ossalico e degli ossalati, sintetizza per così dire la classica conclusione: *che, all'infuori della presenza di numerosi cristalli di ossalato di calcio nell'orina e nei reni e della presenza del veleno nelle vie digestive, non vi sono lesioni veramente caratteristiche dell'avvelenamento per acido ossalico.*

Questa è l'opinione classica, generale e che trovò una bellissima conferma nei recenti esperimenti di *Corbey* già rammentato, e negli altri non meno importanti (cito soltanto i migliori) di *Vietinghoff-Scheel.*

In queste poche pagine io voglio discutere questa affermazione che parmi troppo recisa; ed ho la grande fortuna di poter fondare la mia discussione su due casi veri, osservati da altri e da me con grande scrupolo, e passati in giudicato per la trafila di procedimenti giudiziarî.

Della qual fortuna mi riconosco debitore a mio padre, che mise a mia completa disposizione il materiale importantissimo e lasciò, con pari liberalità, che io ne traessi il giudizio che a me sembrò più giusto.

I casi che hanno dato origine a questo scritto sono, in succinto, i seguenti.

In Livorno, ad un bambino di quattro anni, sofferente di una malattia febbrile, di mal certa diagnosi, ma a tipo enteriforme, fu dal medico curante ordinato un clistere di acido borico; ma sventuratamente la zia che assisteva il bambino sbagliò nel preparare il clistere: e invece di acido borico adoperò un fagottino di acido ossalico che ella teneva in cucina per pulire i rami. Appena propinato il clistere in dose che, dagli atti processuali, resultò essere stata di circa *grammi quindici*, il bambino fu colto da grave smania, diarrea, vomito, perdita di forze e di coscienza; i fenomeni furono così gravi e súbiti, che la donna si avvide dell'errore commesso e mandò in tutta fretta a chiamare un medico per salvare il bambino che ella stessa riconobbe di avere avvelenato; e il medico, preso il residuo della polvere adoperata e fattolo in tutta fretta esaminare da un farmacista, si convinse esser giusto il timore della donna e si adoperò, ma invano, a portar sollievo al piccolo paziente; il quale dopo circa ventotto-trenta ore, venne a morte con gravissimi segni di depressione cardiaca, diarrea sanguinolenta, vomito insistente, collasso.

Fatto referto, che fu in questo caso accompagnato dall'invio di una cartina contenente il residuo del sale adoperato, e venuti alla necroscopia (furon periti lo stesso curante e un altro medico) « niente fu trovato che si potesse riferire all'avvelenamento ». Tuttavia resulterebbe:

1°. Che il fegato era in degenerazione grassa (non fu però fatto l'esame microscopico).

2°. Che sulla mucosa gastrica eranvi alcune punteggiature ecchimotiche.

3°. Che un rene era, parrebbe, nefritico.

Ma null'altro riferiscono i periti settori, degno di nota: tantochè si riserbarono a pronunziare il loro giudizio dopo avere esaminati alcuni pezzetti di viscere apposta repertati per un esame istologico.

Ma per quante ricerche i medici facessero non trovarono cristalli di ossalato calcico nel rene: onde non si sentirono più in grado di confermare la probabilità dell'avvelenamento per acido ossalico: e fu richiesto il giudizio di mio padre come periziore.

E mio padre, avendo in questo caso due criterî più che sicuri per l'avvelenamento, il criterio delle *circostanze estrinseche*, e il *criterio clinico*, concluse in questo senso, per quanto

difettasse della *prova generica* ossia della constatazione materiale dell'agente tossico entrato in circolo. I periti non trovarono cristalli di ossalati insolubili nel rene: ma i fenomeni clinici erano comparsi così immediati dopo la somministrazione del clistere, furono essi così probativi per un avvelenamento da acido ossalico mentre mancavano i segni clinici e anatomo-patologici di un'altra qualsiasi causa morbosa così rapidamente mortale, che il dubbio, in questo caso, non poteva assolutamente sussistere.

Trattato l'affare al dibattimento pubblico la donna che aveva propinato inavvertitamente il clistere fu assoluta: e fu bene: ma non è certamente questo un criterio per escludere che il bambino fosse morto in seguito al clistere d'acido ossalico.

* * *

Il secondo caso capitato a poca distanza dall'altro rischiara, a mio credere, il punto rimasto oscuro.

Ecco in poche parole la storia:

Certa Agnese P., ricca ed avara contadina di S. Casciano in Val di Pesa, si dice che comprasse da un droghiere un po' di sale inglese per purgarsi, ma accadde il solito errore: sia che sbagliasse il droghiere, sia che sbagliasse la donna, il fatto sta che appena presa la supposta purga, insorsero gravi sintomi di avvelenamento; e cioè, bruciore nelle fauci e nello stomaco, vomito insistente prima di liquido acquoso, poi di liquido commisto a sangue, diarrea sanguinolenta, grave e progressiva debolezza cardiaca, finchè la donna tra gravi sofferenze venne a morte dopo circa 24 ore dall'avere ingerito quello che essa credeva un purgante di sale inglese.

Chiamati come periti necroscopi mio padre e il professor Biondi attualmente nella Università di Cagliari, non trovarono nè sulla lingua, nè nella mucosa orale, nè sulla faringe nè sull'esofago, alcun segno di causticazione. Nello stomaco esisteva un liquido rosso sanguinolento, ma sulla mucosa non vi erano ulcerazioni; soltanto qualche punteggiatura ecchimotica: niente di notevole eravi sulla mucosa intestinale, tranne una sottile arborizzazione di vasellini sottomucosi in un tratto

del colon ascendente. Nell'encefalo furono trovati fatti di lieve edema e così anche nei polmoni che erano imbrigliati da antiche aderenze pleuriche: il fegato aveva un colorito giallo scuro e la capsula era un poco ispessita: la milza era piccola; i reni flaccidi con capsula in qualche punto non facilmente distaccabile.

Riserbatisi i due periti di pronunziare il loro giudizio dopo avere esaminati istologicamente alcuni pezzetti di viscere e dopo aver fatta una ricerca chimica sul materiale da loro debitamente raccolto, ecco in succinto ciò che fu visto e risposto alla giustizia.

Induriti, inclusi, sezionati, e colorati opportunamente alcuni frammenti della mucosa gastrica là dove macroscopicamente erano state osservate le punteggiature ecchimotiche, fu potuto dimostrare che non vi erano erosioni della mucosa, ma piccoli coaguli sanguigni commisti a numerosi cristalli di svariatissime forme. Nella sottomucosa si vedevano i vasellini sanguigni molto iniettati e qua e là si trovava qualche punto di infiltrazione parvicellulare. Nel fegato non si notarono fatti di importanza tranne una infiltrazione pigmentaria nelle cellule epatiche intorno alla vena centrale del lobulo. Nei reni fu in qualche punto osservato un leggero aumento di connettivo ma non alterazioni glomerulari: si trovarono invece molto alterate le cellule dei canalicoli contorti per avere il nucleo cellulare mal colorabile, il protoplasma torbido, i contorni indecisi e, in qualche punto, un po' di distacco dalla parete. Fatti numerosissimi preparati con sezioni di vario spessore allo scopo di ricercare la presenza di cristalli di ossalato di calce nel lume dei canalicoli, fu, con grande nostra meraviglia, notato che il classico reperto dei canalicoli pieni di cristalli mancava assolutamente.

Incaricatosi di tale delicato punto il prof. Biondi, accurato e sagace ricercatore, fu ottenuto dopo lunghe, pazienti e numerose ricerche *un solo preparato nel quale esisteva un cristallo di ossalato di calce!* Se non così provetto fosse stato l'osservatore, si sarebbe potuto dare il caso di non trovar nulla.

Avremmo, soltanto per ciò, escluso l'avvelenamento per acido ossalico?

Fortunatamente avevamo a nostra disposizione abbondante materiale raccolto con tutte quelle cautele che sono o dovrebbero essere di uso elementare in ogni ricerca di chimica forense, e le mie deduzioni non saranno certamente tacciate di frettolosità o di leggerezza.

Era importante in questo caso d'andare a ricercare con una analisi chimica dove e come si fosse localizzato l'acido ossalico, data la quasi mancanza di ossalato di calcio nel rene. E, poichè il metodo del Vitali benissimo si presta a questa indagine, io ebbi agio di metterlo in esecuzione nel laboratorio di Materia Medica e Tossicologia Sperimentale diretto dal mio illustre Maestro prof. Bufalini, che doverosamente ringrazio.

Accertato che il residuo della polvere ingerita dalla P. era acido ossalico, passai alla analisi chimica dei visceri che descrivo qui con la massima brevità.

Preparate le poltiglie di ogni viscere col solito metodo e ridottele su bagno-maria a consistenza estrattiva, ripresi il residuo con circa otto volumi di alcool assoluto e lasciai in macerazione per 28 ore a caldo a temperatura costante.

Espresso per torchio, sedimentato, e filtrato per decantazione ottenni le *soluzioni alcooliche* nelle quali avrebbe dovuto essere, se presente, tutto l'acido ossalico libero.

Ripresi i residui solidi con acqua distillata, li espressi dopo macerazione, e li filtrai; ottenendo così le *soluzioni acquose* nelle quali sarebbe contenuto tutto l'acido combinato alle sostanze albuminoidi e gli ossalati alcalini. Trattai successivamente i residui con soluzione di bicarbonato sodico a caldo ottenendo le *soluzioni acquose alcaline*, nelle quali passa quella parte di acido ossalico che siasi combinato alle sostanze albuminoidi in forma insolubile in acqua ed in alcool. Finalmente, ripreso ancora una volta il residuo con acido cloridrico allungato, ottenni le *soluzioni acquose acide* nelle quali passa quella parte di acido combinato in forma di sali insolubili (ossalati di calce e di magnesia). Esaminate queste varie soluzioni ottenni quanto segue.

Soluzioni alcooliche. Aggiuntavi ammoniaca si formò precipitato fioccoso, leggero, abbondante; raccoltolo su filtro, disciolto in poca acqua, aggiuntovi un eccesso di acetato di piombo, si formò precipitato

bianco polverulento pesante; tolto via il piombo sotto forma di solfuro con idrogeno solforato, filtrai ed evaporai ed ottenni un residuo cristallino; lo depurai mediante successive cristallizzazioni e, fatte su tal residuo le reazioni caratteristiche che non riferisco per brevità, potei dimostrare che esisteva nelle acque esaminate *acido ossalico libero*. Ve n'era:

1. Nel fegato e bile *in traccia minima*.
2. Nella vescica e nei reni in *piccola quantità*.
3. Nell'intestino in *quantità notevole*.
4. Nello stomaco in *quantità, proporzionatamente fortissima*.

Soluzioni acquose. — Per dimostrare in queste acque la presenza di ossalati alcalini e di acido ossalico combinato agli albuminoidi, furono esse evaporate a consistenza sciropposa; trattati indi i residui con circa otto volumi di alcool assoluto e, raccolti su filtro i precipitati, li disciolsi in poca acqua alla quale aggiunsi un po' di stricnina pura cristallizzata; bollii, filtrai, evaporai, ripresi con alcool assoluto: ottenni così l'ossalato dell'alcaloide da tali materiali e in tal misura:

1. Dal sangue.
2. Dalla vescica e dai reni *in traccia*.

Dal fegato e bile, intestino e stomaco nulla ottenni.

Soluzioni acquose alcaline. — Per dimostrare quella quantità di acido ossalico che si sarebbe potuta trovare in combinazione albuminoidea insolubile in alcool ed in acqua, aggiunsi a queste soluzioni dell'acetato di piombo, trattai con idrogeno solforato, filtrai e ricercai l'acido. Ebbi resultato positivo:

1. Dal fegato e bile.
2. Dalla vescica e reni.

Non ebbi reazione dall'intestino e dallo stomaco.

Soluzioni acide. — Misi in evidenza quella piccola porzione di acido che si era combinato sotto forma di sali insolubili, evaporando su bagno maria, riprendendo con alcool assoluto, aggiungendo ammoniaca, e continuando la ricerca come altrove ho descritto. Il resultato fu molto dubbio: e non saprei dire, in verità, se ebbi maggior reazione dal fegato o dal rene. In ogni modo fu così tenue la reazione, da far sino dubitare che nella P. acido ossalico si fosse fissato in forma di quelle combinazioni insolubili che, secondo quasi tutti gli esperimentatori e i trattatisti, sono il segno più certo per l'avvelenamento da acido ossalico.

* * *

Riferiti così brevemente i due casi di avvelenamento testè a noi capitati, una sola cosa veramente importante colpisce: la quasi assoluta mancanza di combinazioni isolubili nel rene.

Lo studio accuratissimo fatto nel secondo caso, rafforzato anche da una analisi chimica condotta, io credo, con ogni scrupolo, non può lasciar dubbio alcuno.

Vediamo se esistono ipotesi circa l'azione tossica dell'acido ossalico che possano permettere, fino a un certo punto, di spiegare il nostro reperto negativo.

Secondo l'antica opinione di *Thomson* l'acido ossalico passerebbe rapidamente nel sangue a cui impartirebbe reazione acida. Ma *Christison* e *Coindet* negano, con esperimenti, una tale affermazione: ammisero che l'azione tossica si esplicasse sul cervello e sul midollo spinale ed affermarono che all'analisi nulla più si ritrova. *Wöhler* però si oppone affermando che nell'orina trovasi tutto l'acido sotto forma di sale di calcio, *Fraenkel* è dello stesso avviso; *Piotrowsky* e *Bouchheim* crederono invece di poter affermare che una parte di esso venga bruciata.

Ma ecco che si torna ad attribuire una grande importanza ai cristalli di ossalato di calcio: *Arsum* arriva a dire che la morte si ha semplicemente per la ostruzione che questi cristalli provocano nelle arterie polmonari; *Almen* osservò embolie di cristalli di ossalato calcico nel rene il che fu confermato da *Kobert* e *Küsner; Kobert* anzi insegnò anche il miglior modo per mettere in evidenza questi cristalli, raccomandando che le sezioni fossero fatte assai grossolanamente nel timore che la lama del rasoio avesse a portar via i cristalli nel fare sezioni sottili; con l'altro studio classico del *Lesser* fu ammessa e non più discussa la costante presenza di cristalli di ossalato calcico nel rene; *Vietinghoff-Scheel* fu più tardi di scrupolosa esattezza, non solo nell'ammettere questo reperto costante, ma nel descrivere ed illustrare svariatissime forme cristalline che in vari casi si osservano.

Ma intanto *Loew* aveva fatta una ipotesi assai originale: gli ossalati sono tossici — egli disse — per le piante a clorofilla perchè i loro nuclei e la clorofilla contengono una combinazione della nucleina col calcio. Se il calcio, egli pensò, si precipita sotto forma di ossalato insolubile, lo stato di turgidezza delle cellule è modificato e ciò provoca una alte-

razione della struttura ed una trasformazione chimica della materia vivente: può lo stesso avvenire per il nucleo della cellula animale?

Ma anche questa originale ipotesi si riferisce, come si vede, sopra il comportamento dell' acido ossalico di fronte ai sali di calcio, e così possiamo dire che il *Cavazzani*, con le sue belle ricerche, appartenga a questa categoria di osservatori. Le divergenze tra di loro non sono che sopra alcune modalità di agire dell' acido ossalico di fronte al calcio, ma il principio fondamentale resta immodificato, tanto che, sintetizzando, bisognerebbe secondo questi autori concludere che senza la presenza di sali di calcio, l'acido ossalico non avesse un modo di agire suo proprio!

Ma non si dimentichi che di fronte a questo esercito di osservatori vi è qualche solitario che dubita: e per quanto *Gaglio* ammettesse l'inossidabilità dell'acido ossalico nell' organismo animale, *Marfori* con rigorosissimi esperimenti arrivò a concludere: che l'acido ossalico e l'ossalato di sodio assunti dall'uomo per la via dello stomaco, soltanto in piccola parte, passano nell'orina:

che l'acido ossalico viene in massima parte ossidato nell' organismo dell' uomo;

che l' ossalato di sodio si ossida in proporzioni maggiori dell' acido libero;

che dopo l' ingestione di acido ossalico diminuisce notevolmente l' acidità dell'orina per la presenza di carbonati alcalini provenienti dalla ossidazione di esso acido.

Pohl combattè queste conclusioni: ma lo stesso *Marfori* con nuovi esperimenti sull'uomo e sul cane tornò alle sue prime conclusioni le quali di lì a poco furono confermate dal *Giunti* con nuove esperienze su i mammiferi e sugli uccelli. Tuttavia si può anche spiegare come e perchè si siano in molti casi osservati cristalli di ossalato di calcio nel rene?

Io non ho affatto, nè mi presumo l' autorità di far delle ipotesi: credo però che non sarebbe errato il pensare che l' acido ossalico possa venire in qualsiasi modo eliminato o bruciato, finchè tutte le attività vitali siano integre ed inte-

gri gli organi di eliminazione: se però vengano per dato e fatto dell'acido stesso o alterati i normali fenomeni di combustione o, peggio, alterati i più pronti emuntorî fisiologici, nessuna meraviglia dovrebbe fare il trovare combinazioni insolubili di acido ossalico nel rene. In tal supposizione mi confortano i due casi surriferiti, nei quali forte fu la dose del veleno, potentissimo l'assorbimento di esso, e pronta la eliminazione: ma, chi ben guardi, sì nell'uno che nell'altro caso cominciavano alterazioni renali. Nel primo caso i periti settori accennano, un po' vagamente, ad una nefrite: nel caso della P., il Biondi osservò nel rene delle degenerazioni indubbiamente recenti. Ora io dico: se tanto il bambino quanto la P., non fossero venuti così presto a morte per profonda alterazione nervosa come accadde in verità, sarebbero senza dubbio avanzate le alterazioni che già si iniziavano nel rene: l'acido ossalico si sarebbe allora più a lungo soffermato in quelli organismi per ritardata eliminazione e si sarebbe combinato coi sali di calcio. Questa non è una ipotesi poetica ma è, se non mi inganno, un ragionamento di sana logica: d'altronde io non conosco in tossicologia nessun fatto che sia contro a tal modo di vedere, ma anzi molti che lo confermano e non li cito per non tediare.

Una ultima riflessione generale che questi due casi mi suggeriscono, è la seguente: che non si può allo stato attuale della scienza escludere in modo assoluto un avvelenamento, sia perchè manchi un reperto, sia perchè, in tesi anche più lata, il chimico nulla trovi all' analisi.

Io credo fermamente che questo sarebbe massiccio errore. Il tossicologo, oggi, non può più essere un puro ed astratto ricercatore come era una volta. Bisogna esser padroni de' più sicuri mezzi di indagine chimica, non v' è dubbio: ma bisogna anche saper valutare i sintomi clinici precedenti la morte della vittima, bisogna saper giustamente interpretare i resultati della necroscopia (anche se negativi), e non trascurare lo studio delle circostanze estrinseche che possono spesso gettare uno sprazzo di luce sopra un caso intricato; e una volta ben cerziorati questi punti, saperli met-

tere in correlazione. Se il giudizio del tossicologo riposa sul logico concatenamento di questi punti può aver valore, ma se, mancandone alcuno, egli dimentica gli altri, finirà con l' ammettere cosa falsa. Chi per esempio nel caso della P. avesse escluso l'avvelenamento per acido ossalico, soltanto perchè l'esame microscopico del rene quasi non rivelò presenza di cristalli d'ossalato calcico, avrebbe commesso errore gravissimo: ed è su ciò ch'io vorrei richiamare l' attenzione degli studiosi.

* * *

A piè del presente lavoro non segno, come si usa, la bibliografia: sia, perchè credo dovere in chi fa un lavoro conoscere ciò che è stato detto sull' argomento senza la necessità di pavoneggiarsene, sia perchè, nel caso in termini, la memoria del *Vietinghoff-Scheel* ne contiene tanta e così precisa, che il lettore può benissimo a quella ricorrere con sua piena soddisfazione.

Firenze, ottobre 1904.

[Istituto di Materia Medica e Farmacologia Sperimentale dell'Università di Pisa, diretto dal Prof. Dario Baldi].

AZIONE DEGLI ALCALI SULLA TOSSINA TETANICA.

Nota del Dott. GIOV. GIULIO CERRI, assistente volontario.

Il dottor *Paderi* in una nota pubblicata nell' *Archivio di Farmacologia*, potè dimostrare che gli alcali caustici anche a piccole dosi sono capaci di rendere inattiva la tossina tetanica e che la proprietà neutralizzante della neurina, era da attribuirisi non già ad una proprietà specifica, come avevano asserito *Roger* e *José*, ma appunto alla sua alcalinità.

Consigliato dal dott. *Paderi* ho ripreso questo studio per determinare con più precisione il potere neutralizzante degli alcali e per stabilire se l' inattività della tossina tetanica mescolata con queste sostanze sia da attribuirsi o all' impedito assorbimento o a qualche combinazione avvenuta fra l'alcali e la tossina, o ad una vera e propria distruzione della tossina stessa. In questa prima nota io ho preso a studiare l' idrato di soda; in seguito mi propongo di studiare i carbonati alcalini e qualche alcaloide.

Come animale da esperimento, mi sono servito della cavia, che per questo genere di ricerche serve molto bene.

Ho iniziato questo studio con lo stabilire la dose di idrato di soda necessaria a neutralizzare la dose minima mortale di tossina tetanica. Ho quindi saggiato prima di tutto il potere tossico della tossina della quale disponevo, e ripetuti esperimenti fatti a tal' uopo mi hanno dimostrato che $^1/_{20}$ di centimetro cubico di questa tossina era capace

di determinare la morte in 24 ore a cavie del peso di 400-450 gr.

Nonostante che la tossina fosse abbastanza attiva, negli esperimenti successivi per maggior sicurezza ho adoperato sempre una dose doppia di quella che le mie ricerche mi avevano dimostrato essere la dose mortale.

Fissata in tal modo la dose di tossina sicuramente mortale per l'animale su cui sperimentavo, ho curato dapprima di stabilire la quantità di soda necessaria per neutralizzarla.

La tecnica da me adoperata è stata la seguente: prendevo 1 centimetro cubico di tossina e la diluivo in 9 centimetri cubici di brodo sterilizzato, agitavo la mescolanza e di questa ne prendevo 1 centimetro cubico equivalente a $^1/_{10}$ della tossina presa. Questo centimetro cubico di tossina e brodo lo mescolavo a sua volta con 1 centimetro cubico di soluzione di soda a differente concentrazione e iniettavo il tutto all' animale. All'animale di controllo mettevo la stessa quantità di tossina diluita con quantità di brodo e di cloruro di sodio in soluzione fisiologica, pari alla quantità di soluzione di idrato sodico adoperato per la ricerca.

I resultati di queste esperienze si trovano riuniti nel seguente specchietto.

Dico subito che mescolando tossina tetanica con soluzioni diluitissime di soda non si verifica alcuna modificazione apparente; non si ha intorbidamento nè modificazione di colore nemmeno dopo un tempo relativamente lungo (4-6 ore) dacchè è stata fatta la mescolanza.

Esperienza	Peso delle cavie	Quantità di tossina	Grado di diluizione della soluzione di soda	Quantità di soluzione di soda, usata	Esito
	gr.			cmc.	
1ª	430	$^1/_{10}$	$^1/_{1000}$ normale	1	I primi sintomi dell'avvelenamento compariscono dopo 6 ore e l'animale muore dopo 24 ore.
2ª	450	$^1/_{10}$	$^1/_{100}$ normale	1	L'animale muore 24 ore dopo l'iniezione.
3ª	450	$^1/_{10}$	$^1/_{10}$ normale	1	L'animale non risente alcun disturbo dopo l'iniezione e vive benissimo durante tutto il tempo nel quale viene tenuto in osservazione (1).
4ª	410	$^1/_{10}$	$^1/_{10}$ normale	1	Esito uguale al precedente.
5ª	400	$^1/_{10}$	$^1/_{10}$ normale	1	Esito uguale al precedente.
6ª	420	$^1/_{10}$	$^1/_{10}$ normale	0,25	La cavia muore 18 ore dopo l'iniezione.
7ª	445	$^1/_{10}$	$^1/_{10}$ normale	0,35	Muore dopo circa 19 ore.
8ª	430	$^1/_{10}$	$^1/_{10}$ normale	0,50	Muore 24 ore dopo l'iniezione.
9ª	400	$^1/_{10}$	$^1/_{10}$ normale	0,75	L'animale non risente alcun disturbo dopo l'iniezione e vive benissimo per tutto il tempo dell'osservazione.
10ª	430	$^1/_{10}$	$^1/_{10}$ normale	0,75	Esito uguale al precedente.
11ª	450	$^1/_{10}$	$^1/_{10}$ normale	0.75	Esito uguale al precedente.
12ª	420	$^1/_{10}$	$^1/_{10}$ normale	0,75	Esito uguale al precedente.

(1) Il periodo di osservazione era di otto giorni.

Da questo specchietto si vede chiaramente come cmc. 0,75 di soluzione $^1/_{10}$ normale d'idrato sodico, ossia gr. 0,003 di soda sia capace di neutralizzare $^1/_{10}$ di cmc. di tossina tetanica.

Eseguendo altre esperienze ho potuto riscontrare che la dose 0,75 di soluzione $^1/_{10}$ normale d'idrato sodico, pari a tre milligrammi di soda è capace di neutralizzare una dose più

alta di tossina tetanica: infatti mescolando cmc. 0,75 di soluzione $^1/_{10}$ normale di soda con 1 cmc. di mescolanza fatta con 1 cmc. di tossina e 6 $^1/_2$ di brodo, quindi $^1/_7$ circa di tossina tetanica, le cavie non risentirono alcun effetto dell'iniezione.

Confermata per i resultati di questi esperimenti, l'azione dell'idrato di soda sulla tossina tetanica, viene naturale la domanda in che cosa consista questa azione. Si potrebbe pensare che l'idrato di soda impedisca per le sue proprietà irritanti, l'assorbimento della tossina, ma ciò non mi sembra ammissibile dato che nelle mie esperienze ho sempre adoperato in piccola quantità una soluzione d'idrato sodico molto diluita.

Inoltre confrontando il modo di comportarsi di altre sostanze facilmente rintracciabili nell'orina e facilmente provanti il loro assorbimento per i fenomeni che producono nell'organismo, mi sembra di poter negare questa ipotesi e ritenere quindi che l'assorbimento della tossina avvenga lo stesso. Infatti iniettando santonina in soluzione alcalina per soda caustica ho veduto comparire nell'orina la caratteristica reazione di questa sostanza; come pure iniettando ad un animale florizzina sciolta in soluzione di soda anche più concentrata di quella da me usata per la tossina, ho potuto vedere che questa florizzina veniva assorbita benissimo avendo per risultato una forte glicosuria.

Quindi l'inattività della tossina tetanica trattata con soda è senza dubbio dovuta a qualche causa differente del mancato assorbimento. Si potrebbe pensare ad una combinazione chimica tra le due sostanze, aventi per risultato una terza sostanza inattiva. Questa ipotesi mi sembrò a tutta prima non improbabile, ma avanti di pronunciarmi in favore o contro ho creduto necessario cimentare l'ipotesi stessa al rigore dell'esperimento.

I. *Esperienza.* — Si prende $^1/_7$ di cmc. di tossina tetanica e si mescola con cmc. 0,75 di soda in soluzione $^1/_{10}$ normale, e dopo dieci minuti dacchè si è fatta tale mescolanza si neutralizza con cmc. 0,75 di soluzione $^1/_{10}$ normale di acido cloridrico e si inietta il tutto all'animale. La cavia non risente alcuno effetto dell'iniezione.

II. *Esperienza.* — Si fa la solita mescolanza di $^1/_7$ di cmc. di tossina tetanica con cmc. 0,75 di soluzione $^1/_{10}$ normale di idrato di soda, si agita la miscela e si neutralizza subito con cmc. 0,75 di acido cloridrico $^1/_{10}$ normale e si inietta il tutto alla cavia.

Dopo 8-10 ore dacchè l'animale è stato iniettato cominciano i primi sintomi dell'avvelenamento e dopo 24 ore l'animale muore.

Questi esperimenti ripetuti parecchie volte e sempre con identici risultati, stanno a dimostrare chiaramente che l'inattività della tossina trattata in tal maniera non dipende da una combinazione chimica, perchè, se ciò fosse, neutralizzando la soda con acido cloridrico si dovrebbe rimettere in libertà la tossina che dovrebbe conservare la sua attività.

Qnindi non resta altro che pensare ad una denaturazione della tossina. Questo concetto si basa più specialmente nel fatto che mantenendo la tossina con un alcali brevissimo tempo, e neutralizzando subito la miscela con acido cloridrico, la tossina stessa non perde la sua attività, mentre l'attività scompare del tutto, per poco s'indugi (10 minuti) la neutralizzazione con acido cloridrico. Questo fatto, mentre depone per la denaturazione della tossina, sta a dimostrare che non si tratta di una combinazione la quale si compie in condizioni assai diverse da queste accennate.

Concludendo, io credo di potere affermare per i resultati da me ottenuti nei miei esperimenti:

1° Che la soda caustica è capace d'impedire l'azione tossica della tossina tetanica.

2° Che la dose di cmc. 0,75 di soluzione $^1/_{10}$ normale di idrato di soda (pari a 3 milligrammi di soda) è capace di neutralizzare dosi tre e quattro volte maggiori della dose minima mortale di tossina.

3° Che la perdita di attività della tossina per effetto della soda non è dovuta ad impedito assorbimento della tossina, nè ad una combinazione chimica fra soda e tossina, ma ad una azione denaturatrice della soda stessa sulla tossina.

DOMENICO CESARE BARTOLINI, *Responsabile.*

[Dall'Istituto d'Igiene del R. Istituto di Studi Superiori in Firenze diretto dal Prof. G. Roster].

SU I COSÌ DETTI « GRANULI DI ZOLFO » CHE SI RISCONTRANO NELLA FAMIGLIA « BEGGIATOACEAE »

(Con una tavola).

Dott. ANDREA CORSINI, Assistente.

Incaricato dalla nuova Società proprietaria delle Terme di Porretta dello studio batteriologico di quelle acque medicamentose nonchè della direzione di un laboratorio testè, con giusto e moderno criterio, annesso alle Terme stesse per le diverse ricerche scientifiche e pratiche oggidì necessarie, si è offerto a me l'agio di prendere in studio una parte di quella flora batterica che difficilmente può essere oggetto di ricerca ne' comuni laboratori, poichè costituita da microrganismi che a preferenza od unicamente si sviluppano nelle acque minerali.

È noto come Porretta goda fama secolare e ben meritata per le acque salutari di cui è provvista e di cui notevole importanza ha acquistato specialmente il gruppo sulfureo che sbocca copioso da diverse sorgenti dissimili fra loro non soltanto per il grado di termalità, ma anche per il quantitativo di idrogeno solforato e dei restanti componenti. Orbene, è facile osservare come in alcune di esse e particolarmente nella sorgente « Puzzola » si abbiano nei canali di rifiuto, per un certo tratto dopo il punto di emergenza, o si vadan formando nei luoghi ove l'acqua lentamente defluisce, dei filamenti bianco-lattei che, se indisturbati, divengono in pochissimi giorni copiosi tanto da creare dei lunghi

e grossi ciuffi ondeggianti nell'acqua corrente o ricoprenti estesamente la superficie dell'acqua stessa allorchè questa ha modo di soffermarsi traversando qualche bacino. Evidentemente si tratta della così detta « beggiatoa alba » forma assai comune a trovarsi nelle sorgenti solforose. Ed è appunto la beggiatoa uno dei primi microrganismi che ho intrapreso a studiare come quello che oltre un valore scientifico, racchiude un valore pratico in causa di alcuni inconvenienti che per esso posson verificarsi negli stabilimenti ove si ha da fare con acque in cui questo microfita sviluppa; ad uno di tali inconvenienti avrò occasione di accennare più tardi, in fine di questo mio lavoro.

Non starò qui a dire in quali sorgenti le beggiatoa han mostrato godere un migliore sviluppo, nè mi fermerò ad esaminarne le cause per dedurre da queste un criterio più o meno giusto sulle loro condizioni vitali; su ciò e su altro spero infatti poter tornare altra volta, allorquando cioè sarò in grado di comunicare altri miei studi in proposito. E neppure ripeterò di esse i caratteri morfologici finora noti, poichè già ben descritti e riprodotti anche in tavole illustrative da molti degli autori che mi han preceduto. Verrò invece subito all'argomento, a dire cioè delle così dette « granulazioni » che si riscontrano nei filamenti costituenti gli organismi in parola. Si tratta, come ben li descrive il *Gasperini*, di « corpi sferici minutissimi, tanto rifrangenti la luce da apparire nerastri, che ora si trovano sparsi e rari, ora riuniti a piccoli gruppi. Talvolta sono più fitti in un punto che in un altro prossimo, talvolta invece ricoprono affatto delle piccole aree o degli interi tratti filamentosi. Le granulazioni più voluminose presentano come un cerchio nero od un doppio contorno, con uno spazio centrale chiaro ».

Dopo varie opinioni sulla natura di tali granuli fu *Cramer* il primo che nel 1870, per ricerche confermate da *I. Meyer-Ahrens*, ne rivelò la natura chimica vedendo che non si scioglievano in acido cloridrico, ecc., ma erano solubili in un eccesso di alcool assoluto ed in solfuro di carbonio: la conclusione fu che si trattava di zolfo. *Cohn* nel 1875

ripetè le osservazioni del *Cramer* e vedendo inoltre che se si riscaldano dei filamenti di beggiatoa su un portaoggetti si sciolgono i granuli in grosse goccie gialle sviluppando odore di acido solforoso, confermò pur egli trattarsi di zolfo. *Lothar-Meyer*, *Warming*, *Plaùschud*, *Etard* ed *Olivier*, *Duclaux*, *Olivier*, *Hoppe Seyler*, *Sergius Winogradsky*, ed in una parola tutti gli autori che dopo *Cohn* si occuparono delle beggiatoa, ammisero che si trattasse di zolfo e, meno qualche semplice prova accidentale, come *Etard* ed *Olivier* i quali videro che i granuli si scioglievano anche in etere e cloroformio, tutti si occuparono più che altro di determinare l' origine, la funzione e l' ultima evoluzione di queste granulazioni riuscendo soltanto a creare una quantità di teorie diverse delle quali non è qui il momento di occuparci.

Solo il *Gasperini* in questi ultimi anni riprendendo con intendimento di vedute più larghe lo studio delle *beggiatoaceae* ebbe, dopo molti saggi, ad osservare che questi granuli « molto più rapidamente si sciolgono in acido acetico ed etere che in solfuro di carbonio ed altri solventi dello zolfo ». Percui basandosi specialmente sulla rapida solubilità dei granuli in acido acetico, acido che naturalmente sappiamo non esser un solvente dello solfo, egli venne alla conclusione seguente: « ma nonostante eseguissi le indagini con la pertinacia di chi ricerca un corpo di cui ne presuppone l' esistenza, ho dovuto escludere dall' interno dei tricomi le granulazioni *puramente* solforose ».

* * *

A tal punto stando le cose ho voluto prima di tutto riprendere lo studio di tali granulazioni come quello che certamente può avere una grande importanza nello spiegarci i fenomeni bio-chimici di cui sono capaci questi speciali organismi. La facilità con la quale potevo procurarmi continuamente del materiale fresco dalle acque stesse dove la beggiatoa cresce rigogliosa, mi permetteva altresì di avere a disposizione dei filamenti molto ricchi in granulazioni. Ciò perchè anche a me, come al *Winogradsky*, è risultato che solo in

buone condizioni di sviluppo si può osservare ricchezza di granuli nei filamenti.

Le specie su cui ho in modo particolare sperimentato sono quelle che più comunemente si trovano nelle terme solforose di Porretta e cioè la *beggiatoa alba* (*Trevisan*) e la *thiothrix nivea* (*Winogradsky*), ammettendo con ciò la divisione in 2 generi « beggiatoa, e thiothrix » della famiglia « beggiatoaceae » secondo quanto ha stabilito il *Winogradsky* ed il *Migula* riporta nel suo trattato « System der Bakterien ». Osservo però a tal proposito che non posso concordare col *Winogradsky* in tutti i caratteri ch' egli stabilisce per differenziare i suddetti due generi e neppure so se tale divisione dovrà in seguito restare come tale: ulteriori studi e in parte quei pochi non ancora da me completati potranno portare nuova luce su questo argomento.

Le ricerche microchimiche furon sempre da me ripetutamente eseguite sotto il campo del microscopio onde afferrare i particolari più minuti dei fatti che volta volta si sarebbero verificati. Non trascurai però di ripetere possibilmente l' esperienze anche su materiale più copioso in capsule di vetro, facendo dipoi la relativa ricerca microscopica.

* * *

Il primo fatto fu naturalmente di ripetere le prove riferite dagli autori che in questo studio mi avevano preceduto, e tosto dovetti col *Gasperini* convincermi che il miglior agente per ottenere rapidamente la disparizione completa delle granulazioni dai filamenti di beggiatoa è senza dubbio l' acido acetico.

Non mi risultò però, come a quest'ultimo, altrettanto per l'etere perchè, pur essendo questo un buon solvente, a me si è dimostrato alquanto inferiore al solfuro di carbonio che, avendo la precauzione di far prima alquanto essiccare il preparato, è veramente, come dice *Cramer*, un solvente assai rapido delle granulazioni in parola.

Resultati identici a quelli già ottenuti dai precedenti

autori ebbi col cloroformio e con alcool assoluto. Scaldando poi dei filamenti di beggiatoa su un porta-oggetti constatai la formazione di grosse goccie gialle e l'odore di acido solforoso già verificati da *Cohn*.

Trovai inoltre che anche il benzene e lo xilolo son buoni solventi di queste granulazioni e che trattando con idrato di potassa a caldo un preparato di beggiatoa, questo si colora fortemente in giallo con discioglimento de' soliti granuli. L'acido solforico e l'acido cloridrico a freddo li lasciano immutati. Portando invece all'ebullizione l'acido solforico, il preparato, disgregatosi, assume lo stesso colore violaceo scuro e mostra la stessa formazione di goccie oleose come quando si fa bollire dello zolfo con acido solforico. L'acido nitrico a freddo non sembrò dapprima aver azione sui granuli; a caldo decomponeva così presto tutta la massa filamentosa che non si poteva osservare se avesse azione speciale sulle granulazioni.

* * *

Mentre dunque la generalità di tali reazioni sembrava dar ragione a coloro che affermavano essere i granuli delle beggiatoaceae formati da zolfo, pure il fatto che l'acido acetico era l'agente il quale più rapidamente e nel modo più completo faceva disparire tali granuli fece a me, come già al *Gasperini*, sorgere fortemente il dubbio che si trattasse realmente di zolfo e mi accinsi senz'altro a studiare quale mai sostanza poteva essere questa che, non reagendo davanti ad acidi più forti, esplicava con l'acido acetico un'azione così potente e rapida.

Varie furono le supposizioni e molti i tentativi; se non che tornando dopo qualche tempo a ripetere le reazioni con acido acetico, avendo una volta protratto più a lungo l'osservazione mi colpì il fatto della formazione di piccolissimi cristallini che a poco a poco si fecero numerosi tanto da invadere buona parte di tutto il preparato. Ripetei con identico risultato l'esperienza ed identico risultato potei constatare ogni volta dipoi in tutti i preparati seguenti.

L'acido acetico dunque venendo a contatto con un preparato di beggiatoa dava luogo prima a scomparsa dei granuli quindi a formazione di numerosi, piccoli cristalli. Ciò si verificava tanto più rapidamente e meglio quanto meno acqua si trovava presente nel preparato ed in modo ancor migliore poi, se si lasciavano alquanto essiccare all'aria su un vetrino portaoggetti i filamenti stessi.

La causa di un tale fenomeno non poteva farsi risalire all' azione dell' acido acetico sulle sostanze minerali contenute nell' acqua in cui si trovavano le beggiatoa, poichè messo questo a contatto con una goccia o col residuo, dopo evaporazione, dell' acqua stessa non si verificava formazione alcuna di tali cristalli. Anzi questi tanto più numerosi e più rapidamente potevano osservarsi quanta minor quantità di acqua si aveva avuto cura di trasportare con i filamenti sul portaoggetti. Non potendo d' altra parte pensare ad una azione simile dell'acido acetico sulla sostanza cellulare, ne veniva di conseguenza che i cristallini dovevano derivare dalle granulazioni le quali disparivano appunto poco prima della formazione di quelli. Di ciò ebbi ancor più a persuadermi allorchè osservai che tali cristallini isolati, ma vicini fra loro, od in gruppi si trovavano costantemente in corrispondenza dei filamenti di beggiatoa, anzi quasi sempre depositati al di sopra di questi. Inoltre la quantità di cristalli formatisi era in rapporto alle quantità dei filamenti con cui veniva allestito il preparato ed alla maggiore o minore ricchezza di essi in granulazioni. L' ultima riprova però che la formazione di tali cristalli era in rapporto diretto con i granuli l' ebbi soltanto quando, servendomi di ammassi di beggiatoa tenuti per qualche giorno in laboratorio, potei fare agire l' acido acetico su dei filamenti poveri od affatto privi di granulazioni e su granuli staccati. Lasciando infatti per qualche giorno le beggiatoa nel vaso e nell' acqua ove sono state raccolte, si verifica subito, come già osservò il *Winogradsky*, uno dei primi fenomeni che ne precede la morte poichè vengono lentamente a mancare le condizioni di cui hanno bisogno per vivere. Questo fenomeno consiste appunto in un progressivo fuoriuscire

dei granuli dal filamento, granuli che, conservando pur sempre l'identico aspetto oleoso e la stessa rifrangenza, si vedono allora in gran numero muoversi all'intorno dei filamenti divenuti perciò più o meno completamente ialini. Orbene potei allora non soltanto osservare che i cristalli si eran formati in tutto quanto il preparato, laddove precisamente i granuli erano prima liberi e natanti (invece che, come sempre, al di sopra dei filamenti), ma notai che non vi era stata formazione di cristalli in corrispondenza dei cilindri privi di granulazioni e potei perfino tener dietro all'ammassarsi ed al fondersi dei singoli granuli sin quasi alla formazione cristallina, nonchè all'isolato trasformarsi di qualche granulo in un estremamente piccolo cristallo.

* * *

Sulla derivazione adunque di queste forme cristalline dai granuli non poteva omai cader alcun dubbio, e l'unico problema da risolvere era quello di scoprire la natura di tali cristalli onde risalire più tardi alla sostanza che per azione dell'acido acetico poteva aver dato loro origine.

Credo intanto bene notare qui come per ottenere un buon preparato di tali cristalli e per studiarne meglio la formazione occorra operare nel seguente modo. Prendere la minor quantità possibile di beggiatoa, stenderne quanto più si può i filamenti sul portaoggetti, facendo uso di due aghi ben puliti, e lasciarla quasi completamente essicare all'aria ed al riparo del pulviscolo atmosferico. Quindi, depostovi sopra il vetrino coprioggetti, mettere il preparato sotto il campo del microscopio scegliendo dipoi quel punto dove più netti compaiono i filamenti con le loro granulazioni. Allora solo si depongono 1 o 2 goccie di acido acetico glaciale al limite fra copri e portaoggetti. L'azione dell'acido acetico comincia quasi istantaneamente, e dopo 2 o 3 minuti la formazione dei cristalli è completa. Si osservano così al disopra dei filamenti, omai completamente ialini, retratti e fra loro ravvicinati, spiccare queste forme cristalline di un colore giallo o nerastro, a seconda della loro massa o delle incidenze di luce. Allestendo il preparato in modo da deporre l'acido acetico sui filamenti qualche tempo prima di mettere in posto il vetrino coprioggetti si ottengono nello stesso modo i cristalli, ma la preparazione riesce meno chiara per le

irregolarità alle quali va soggetta la formazione dei cristalli stessi in seguito ai grandi spostamenti che l'acido acetico impartisce ai filamenti nel farli retrarre.

Questi cristalli sono di diversa grandezza ed apparentemente di forma diversa, ma solo apparentemente ripeto, in quanto che mentre alcuni si mostrano allungati, fusiformi o di forme più o meno strane, tutti possono invece ricondursi alla primitiva forma romboidale di cui non sono che aggruppamenti e forme più o meno regolari e di cui dà del resto il più tipico esempio la maggior parte dei cristalli stessi, che facilmente si riconoscono per rombottaedri del sistema ortorombico.

Cimentati a freddo, con gli acidi più forti non si disciolgono come non si disciolgono con gli alcali sia pure in soluzioni concentratissime. Con acido solforico, a caldo, impartiscono una colorazione bruno-violetta al preparato con formazione di piccole goccie oleose. A caldo si disciolgono pure assai presto in una soluzione un po' forte di idrato di potassa colorando in un bel giallo la preparazione. I migliori solventi a freddo sono il solfuro di carbonio, l'alcool assoluto, il cloroformio, poi lo xilolo, il benzene, l'etere. Scaldati a secco si fondono fino a formare grosse goccie oleose ed emanando un forte odore di acido solforoso. Ho verificato il loro punto di fusione nella stufa a secco ed ho visto che è compreso fra i 113°,5 ed i 114°,5 circa. Lasciando raffreddare le goccie formatesi per la fusione, queste ricristallizzano dopo qualche tempo nel sistema monoclino che passa, pure dopo qualche tempo, nuovamente al rombico.

Tralasciando di riferire intorno alle molte prove di nessun valore, fatte specialmente in principio, a seconda delle diverse idee che in me sorgevano sulla natura dei cristalli in parola, pare a me di potere adesso senz'altro e senza dubbio veruno concludere che: la forma di cristallizzazione, il punto di fusione ed il modo di comportarsi di fronte a' diversi reagenti chimici sono argomenti bastanti per ritenere tali cristalli come cristalli di zolfo.

E che di tale natura realmente essi siano ho potuto averne

l' ultima prova nella seguente maniera. Ho fatto disciogliere dei così detti « fiori di zolfo » in solfuro di carbonio, in alcool, cloroformio ecc.; poi ho ben disteso su di un vetro coprioggetti una goccia del liquido che teneva così disciolte le particelle di zolfo e, dopo evaporazione del liquido stesso, queste sono apparse al microscopio in forma di elegantissimi cristallini rombottaedrici. D'altra parte facendo agire uno di questi solventi sui cristalli formati per mezzo dell'acido acetico dai granuli della beggiatoa si osserva, in un preparato microscopico, che verso il limite posto fra il vetrino copri e portaoggetti si ha, segnatamente dal lato opposto a quello ove goccia a goccia e secondo il comune metodo per le ricerche microchimiche, vien deposto il liquido che deve agire da solvente, la formazione, dopo evaporazione di quest' ultimo, di un minuto deposito. Tale deposito, più o meno copioso a seconda che il solvente è più o meno attivo ed ha agito per più o meno tempo, si presenta di un colore giallo arancio se si è adoperato il solfuro di carbonio, gialliccio chiaro se si è fatto uso di cloroformio e degli altri solventi suddetti. Esaminando ora, dopo completa evaporazione del liquido, questo deposito al microscopio, si vede che è costituito da cristallini identici a quelli primitivi ed a quelli ottenuti, come sopra ho detto, dai fiori di zolfo.

Ho anzi riportato nella tavola a fine del lavoro le fotografie dei cristalli ottenuti facendo agire del cloroformio, come quello che meglio e più rapidamente evaporando lascia più nitido il preparato, sia su dei fiori di zolfo (fig. 3), sia sui cristalli ottenuti con acido acetico dai granuli di beggiatoa (fig. 4). Da tali fotografie risulta evidente l'uguaglianza delle forme cristalline sia nelle figure 3 e 4 quanto anche nella figura 2 dove sono riprodotti i cristalli ottenuti direttamente dalle granulazioni di beggiatoa mediante il trattamento con acido acetico. In tutti 3 i casi adunque si tratta di zolfo.

* * *

Si potrebbe con ciò supporre che le granulazioni fossero formate da un composto solforoso su cui agendo l'acido ace-

tico venisse ad esser posto in libertà lo zolfo e quindi a cristallizzarsi. In tal caso sarebbe necessario studiare di quale combinazione solforosa si può trattare che, resistendo ad acidi più forti ed agli alcali in genere, si lascia invece decomporre dall' acido acetico. Perciò prima di proceder oltre soffermiamo la nostra attenzione su due fatti importanti e cioè:

1° Le granulazioni contenute ne' filamenti di beggiatoa non solo dimostrano di essere di zolfo per tutte le reazioni fisiche e chimiche, eccezion fatta per quella con acido acetico, ma, allorquando si trattano con un solvente dello zolfo, si può ottenere da esse, dopo evaporazione del liquido solvente, un deposito di cristallini di zolfo. Ciò è facile verificare operando in modo identico a quello già descritto a proposito dei cristalli ottenuti per azione dell' acido acetico dalle granulazioni stesse. Inoltre se si riscalda un preparato di beggiatoa, oltre odore di acido solforoso, si nota una colorazione gialla di tutto il preparato, colorazione che diviene tosto bianco-lattescente per raffreddamento, in causa di una quantità di goccioline oleose formatesi per la fusione dai granuli primitivi. Lasciando raffreddare ancor più il preparato le goccioline cominciano dopo qualche tempo a cristallizzarsi finchè assumono l' aspetto che, per identico trattamento, danno i cristalli di zolfo ottenuti con l' acido acetico dalla beggiatoa.

2° Si possono ottenere cristalli simili a quelli che si formano per azione dell' acido acetico anche in altro modo. Infatti se si lascia in un preparato evaporare tutta l' acqua fino ad avere l' essiccazione dei filamenti, i granuli, liberatisi da questi, si raggruppano e si fondono in ammassi tra cui non è raro trovare di questi cristalli. Anche per un' altra causa qualsiasi che provochi la morte della beggiatoa non è raro, dopo la fuoriuscita dei granuli dai filamenti, trovare liberi dei cristalli di zolfo. Così, per esempio, dopo qualche giorno di permanenza dei filamenti in laboratorio, oppure, meglio ancora, dopo aver sostituito acqua stillata all' acqua minerale in cui ordinariamente vivono. Lo stesso *Winogradsky*

riferisce di avere osservato dopo qualche giorno di permanenza delle beggiatoa in acqua distillata « dei cristalli assai grossi e ben formati » ch' egli pure ritenne esser di zolfo. Cristalli di zolfo son riuscito ad ottenere dalle granulazioni anche per mezzo di altri agenti chimici; così, per esempio, possono aversene, dopo un certo periodo di durata, per azione dell' acido nitrico a freddo. In più copiosa quantità si possono ottenere cristalli pel trattamento delle beggiatoa con alcool assoluto; ciò però (ed è importante a notarsi) in principio della esperienza perchè poi i cristalli stessi vengono in secondo tempo ridisciolti per azione dell' alcool medesimo. Fenomeno identico si ottiene, sia pure in grado minore, con lo xilolo.

Tutto ciò a me sembra che stia evidentemente a dimostrare come la formazione dei cristalli di zolfo dai granuli contenuti nella beggiatoa non solo non vada legata ad un' azione esclusiva per parte dell' acido acetico, poichè agenti diversi la provocano, ma che il fatto pel quale bastano a produrla agenti fisici (disseccamento, disfacimento della cellula) è tale da escludere la necessità di un' azione chimica diretta sui granuli. Resta quindi a domandarsi se l' attività di agenti così diversi non si eserciti piuttosto sulla sostanza costituente il filamento e se non basti ai granuli di esser messi in libertà da questo per trovar modo di cristallizzarsi. Infatti si ha sempre più o meno copiosa e rapida formazione di cristalli allorchè il filamento viene per qualche maniera ad essere alterato nella sua costituzione; ciò perchè allora soltanto i granuli possono fuoriuscire ed assumere forma cristallina.

Anche l' azione dell' acido acetico deve perciò consistere nel modificare il filamento della beggiatoa in maniera da render libere le granulazioni che cristallizzano appena giunte al di fuori. E ritornando ora al fatto già esposto e cioè: che tutte quante le reazioni tentate su questi granuli, compresa quella veramente decisiva della loro trasformazione in cristalli dopo fusione oppure dopo evaporazione di un liquido solvente che ha agito su di esse, parlan tutte per la loro na-

tura puramente solforosa; che questa è confermata anche dall'esser riusciti ad osservare la trasformazione diretta di granuli liberi in cristalli di zolfo; e che infine l'unico dubbio sulla loro vera natura era dato dal rapido dissolversi di esse sotto l'azione dell'acido acetico, ritenuto a torto un solvente del'e granulazioni stesse, mi sembra che, altrimenti spiegata quest'attività dell'acido acetico, si possa senz'altro concludere: *essere le granulazioni esistenti in questi filamenti di beggiatoa costituite veramente da zolfo puro.*

* * *

Per l'acido acetico sta però il fatto che esso molto, ma molto più rapidamente e più completamente di tutti gli altri agenti produce la trasformazione delle granulazioni di zolfo in cristalli di zolfo. Resta perciò a conoscersi in qual modo esso possa modificare il filamento tanto da provocare il subitaneo allontanamento dei granuli, nonchè il meccanismo pel quale questo allontanamento avviene e la ragione per cui i granuli pure subitaneamente e tutti cristallizzano.

Due coefficienti occorre conoscere per rispondere a tali quesiti e cioè:

1° sotto quale stato fisico si trova lo zolfo nelle granulazioni;

2° qual'è la posizione anatomica di queste rispetto al filamento.

Sono costituite le granulazioni da zolfo solido (cristallino od amorfo) oppure da zolfo liquido?

Cramer e *Meyer-Ahrens* dicono: « che la loro evidente e grande proprietà di rifrazione induce a pensare ad una eliminazione solida ». *Cohn* scrive: « se siano cristalli o no non potrei dire con sicurtà a causa della loro piccolezza e del loro forte potere rifrangente; ma poichè essi verso la luce polarizzata si mostrano birifrangenti così non si deve dubitare della loro natura cristallina ». Risulta poi evidente da tutto il contesto del lavoro che quest'autore non mette neppure in campo l'ipotesi che si possa trattare di zolfo non solido e si occupa solo di capire se si tratta di zolfo amorfo o cristal-

lino. Il *Winogradsky* invece ammette per varie ragioni che si debba trattare di zolfo oleoso o semiliquido; e di granuli « oleiformi » parla il *Gasperini*, il quale non credendo che si tratti di zolfo puro e non sapendo di che possa trattarsi non si pronunzia ulteriormente, ma lascia con le parole « oleiformi » intravedere la supposizione di una sostanza fluida anzichè solida.

Dichiaro subito pertanto che le mie osservazioni mi portano a ritenere col *Winogradsky* che si debba realmente trattare di zolfo allo stato liquido, oleoso.

A me sembra intanto evidente che non si tratti di cristalli. Basta osservare al microscopio queste granulazioni per dover ripetere col *Gasperini* che « qualunque sia il loro volume mai assumono aspetto cristallino ». Nè d'altra parte si verificherebbe la loro trasformazione in cristalli se già fossero tali: abbiamo invece potuto assistere alla cristallizzazione di granuli isolati e liberi, allorchè questi venivano trattati con acido acetico. Finalmente se si trattasse di cristalli, questi dovrebbero subito liberarsi come tali dal filamento di beggiatoa nè dovrebbero aver bisogno che un certo tempo, più o meno lungo a seconda dell'agente che ne provoca il distacco e dell'ambiente in cui vengono a trovarsi, decorra dalla loro uscita alla completa loro trasformazione cristallina.

Per cui resta solo a decidere se si tratti di zolfo solido amorfo o di zolfo liquido. Ma anche a questo proposito va notato il fatto che, facendo uso di un liquido non solvente, ma che provochi rapidamente la fuoriuscita dei granuli, come appunto l'acido acetico, non si ha un distacco netto della massa granulare come accadrebbe per una sostanza solida ma si vede quel corpiciattolo rotondo, oleiforme, ridursi poco a poco nel suo diametro fino a scomparire del tutto come appunto una macchia di olio che gradatamente vada a rimpicciolire fino a disparizione completa. È facile inoltre vedere come nei filamenti molto ricchi in zolfo queste granulazioni fluiscano insieme a formare grosse goccie allorquando si riscaldano a circa 70°. Ciò aveva osservato anche *Winogradsky* ponendo i preparati su un bagno-maria a tale temperatura. Ma il grado di fusione dello zolfo allo stato solido sappiamo essere circa

a 114°, per cui ne deriva necessariamente ch' esso nella beggiatoa deve trovarsi in uno stato differente, qual'è precisamente quello fluido. Del resto la fusione di tali granulazioni in grossi ammassi a forma di goccie, si osserva quasi sempre anche per retrazione del filamento, lasciando essiccare il preparato. Potrebbe ciò forse accadere se si trattasse di zolfo solido?

Tale ipotesi che lo zolfo ne' filamenti delle beggiatoaceae si trovi allo stato così detto « molle » o « plastico » in forma di goccie oleose, ipotesi che mi sembra assai fondata per quanto finora sono andato esponendo, troverebbe modo anche di dare spiegazione, nel tempo stesso che di rafforzarsi, ad un altro fatto e cioè alla colorazione bianco-lattiginosa che mostrano appunto le beggiatoa viventi nelle acque solforose. Lo zolfo infatti sotto forma di minutissime goccie impartisce la colorazione bianco-lattiginosa alle sostanze trasparenti su cui è depositato od in cui si trova. È facile persuadersi di ciò riscaldando una minima quantità di zolfo fra una porta ed un coprioggetto; finchè lo zolfo è solido il colore è giallo, allorchè avviene la fusione e si verifica la deposizione di piccole goccioline sul vetro, allora il colore passa al bianco lattescente, colorazione che si dimostra tanto più intensa quanto maggiore è il numero delle goccie formatesi. E come potrebbe spiegarsi la colorazione bianco-lattea delle beggiatoa se ciò non fosse? Il filamento di per sè stesso è completamente ialino, trasparente, incoloro affatto, e lo zolfo, se vi fosse contenuto allo stato solido, dovrebbe colorarlo in giallo poichè tale soltanto è il colore dello zolfo solido. Che altro dunque può esser causa di una colorazione diversa? Ma vi sono prove sperimentali non dubbie che confermano positivamente l' ipotesi che il colore bianco-latte delle beggiatoa sia dovuto alle goccie di zolfo in esse contenute. Della riuscita favorevole di queste prove già si poteva supporre, osservando che se si tratta un preparato di beggiatoa con acido acetico, si ottiene con la scomparsa delle granulazioni anche la scomparsa del primitivo aspetto lattiginoso caratteristico di tali preparati. Infatti prendendo un piccolo ciuffetto di beggiatoa ben lattescente e

ponendolo in un tubetto contenente dell'acido acetico, vedremo pianamente scomparire questo aspetto bianco-lattiginoso fino alla completa ialinizzazione di tutta la massa; ciò purchè si abbia cura di scuotere bene il tubetto in modo che l'acido acetico possa venire bene a contatto con i singoli filamenti. Tal fatto è appunto spiegabile con la fuoriuscita e la cristallizzazione dei granuli provocate dall'acido acetico. Lo stesso accade, e si comprende, fors'anco in modo più evidente, facendo uso dell'alcool assoluto che discioglie lo zolfo delle granulazioni. Così, in grado più o meno elevato, operano anche tutti gli altri solventi: in modo peggiore però si osserva il fenomeno adoperando quelli che troppo presto evaporano (cloroformio, etere, ecc.), oppure lo solfuro di carbonio che, oleoso com'è, male giunge in contatto con il filamento di beggiatoa e punto bene si presta quindi a questa e ad altre esperienze.

È inoltre cosa facile osservare come i fiocchi di beggiatoa lasciati alquanto a sè in laboratorio diminuiscano nel loro colore lattiginoso, diminuzione che se non giunge a dare l'aspetto ialino come si ha con l'acido acetico o l'alcool, pure risulta alquanto evidente: l'evidenza è poi di gran lunga maggiore se si fan subire alle beggiatoa dei lavaggi in acqua distillata. Anche questo fatto è dovuto all'allontanamento dei granuli dai filamenti, allontanamento cui ho avuto sopra occasione di accennare. Aggiungerò infine che se si allestisce un preparato microscopico con cilindri di beggiatoa ricchi in zolfo e dipoi lo si schiaccia, comprimendo con qualche movimento di va e vieni il copri sopra il portaoggetti, si avverte che il colore, dapprima limitato alla sola massa filamentosa, ora invece si è esteso a tutto quanto il preparato. Osservando al microscopio si vede chiaramente che ciò è dovuto alle numerosissime granulazioni che, rese libere dalla rottura e dallo sfacelo dei filamenti, hanno invaso tutto il preparato. Sparsi qua e là si trovano i resti dei filamenti più o meno completamente ialini e privi di granulazioni.

In base a tutto ciò sembrami quindi poter concludere

che le granulazioni contenute ne' filamenti di beggiatoa da me studiati non solo sono di zolfo, ma di zolfo allo stato molle, oleoso. Amerei quindi meglio chiamarle senz'altro « GOCCIE DI ZOLFO » per chiarire subito con la denominazione stessa la loro natura.

* * *

Mai ho accennato finora alla posizione anatomica che queste piccole goccie di zolfo occupano rispetto ai filamenti di beggiatoa e ciò per non toccare una importante questione su cui occorre adesso spendere qualche parola.

Gli autori tutti hanno sino adesso ritenuto che queste fossero contenute nell'interno del filamento, incluse e variamente sparse nel plasma cellulare. *Gasperini* soltanto avendo specialmente notato che talora i così detti granuli sporgevano oltre le linee dei filamenti, credette che essi potessero aderire alla parete esterna. Io mi limiterò pertanto a riferire dei fatti obiettivi da me più volte verificati e che portano un po' di luce sulla questione.

Non è intanto difficile persuadersi allorchè si pone l'occhio sul microscopio e si osservano dei filamenti freschi di beggiatoa che queste goccie solforose non si trovano tutte su di un piano, ma in piani diversi di cui due specialmente appariscono più spiccati, uno superiore cioè ed uno inferiore. Se infatti si mettono in fuoco le goccie che appariscono nel piano superiore, queste si mostrano relativamente grosse, ben delineate e molto rifrangenti la luce, mentre quelle che si trovano nel piano inferiore si scorgono come punti neri abbastanza piccoli non od appena rifrangenti la luce. Mettendo invece in fuoco le goccie del piano inferiore, quelle del piano superiore appariscono molto grosse, sfumate nel contorno e rifrangono sempre più o meno la luce mentre che queste acquistano, sebbene meno chiari, i caratteri che dianzi avean le prime. Non di rado poi, come già *Gasperini* aveva osservato, si trovano goccie così grosse da sembrar sconfinare il contorno del filamento di cui nascondono il margine laterale.

Di tali fatti ho potuto darmi ragione allorchè più tardi

son riuscito ad osservare alcuni pezzi di filamento rotolanti su loro stessi per il passaggio di correnti liquide appositamente da me provocate nel campo microscopico. Ho potuto allora vedere che mentre la parte centrale del filamento cilindrico apparisce chiara, ialina e trasparente tanto da permettere la netta visione di minute particelle (ad esempio batteri, piccoli lacerti di filamento ecc.) situate sotto il filamento stesso, alla periferia invece si trovano torno torno radunate le goccie solforose. L' impressione che se ne riceve è quella precisa di un sottile tubo di vetro attorno al quale siano stati segnati dei punti nerastri e che venga osservato contro la luce mentre la mano gl'imprime un movimento di rotazione sul proprio asse. Questo fatto è tanto meglio osservabile allorchè si ha da fare con cilindri non troppo ripieni di goccie solforose poichè questi altrimenti appariscono quasi totalmente neri e difficilmente permettono di essere visti per trasparenza. L'essere adunque le goccie adunate solo alla periferia dà ragione del fatto pel quale queste appariscono all'occhio dell'osservatore come poste su due piani principali diversi: il primo piano è dato dalle goccie situate su quella sezione longitudinale del cilindro che è rivolto superiormente verso l'oculare microscopico, l'altro, trattandosi di un cilindro quasi perfettamente trasparente, è dato da quelle poste sulla sezione inferiore rivolta verso la terra e che risultano, abbiam visto, meno nette all' osservazione.

La localizzazione periferica delle goccie può dare ragione anche dell' apparente loro sconfinare dalle linee del filamento stesso: ciò specialmente quando grosse goccie vengono a trovarsi, rispetto a chi guarda, lungo la linea marginale del cilindro ed a formare dei rigonfiamenti a guisa di piccoli tubercoli.

Se a prima vista può sembrare strano che queste goccie si trovino verso la periferia del cilindro anzichè proprio nell'interno, nel plasma, come si credeva, sembra invece ciò sempre più attendibile se si pone mente ai recenti studi fatti, particolarmente per opera del *Gasperini*, sulla famiglia beggiatoaceae. Come è noto il *Gasperini* ammette che la fa-

miglia beggiatoa non si debba solo restringere a queste forme di organismi viventi nelle acque solforose, ma che questa debba estendersi anche ad altre specie che crescono in acque diverse e che hanno pure diverse proprietà. Si trovano or dunque fra queste ultime quelle che han proprietà di fissare il ferro, come ad esempio la *crenothrix kükniana*, o *beggiatoa kühniana* (*Gasperini*), la quale è rivestita da una guaina ferrica che giunge talora perfino a fare del filamento « un tubicino vitreo organoide in cui è venuto a sparire ogni fondamentale caratteristica dei veri e proprî corpi organizzati e provvisti di vitalità ». (*Gasperini*).

Qui la sostanza ferrica è dunque depositata alla periferia del filamento, nella membrana, non deve quindi riuscir strano che altrettanto accada in specie consimili riguardo allo solfo.

Abbiamo veduto che queste goccie di solfo si trovano alla periferia del filamento, ma sono esse poste fra la membrana ed il protoplasma, in uno sdoppiamento della membrana stessa od esternamente anche a questa? A tal proposito potrebbe in parte aiutarci lo studio delle suaccennate forme ferriche di beggiatoa, ma pur troppo anche di queste non sappiamo se il processo di deposizione della sostanza ferrica s'inizia dall'esterno verso l'interno o viceversa. Quello che io intanto posso dire è che: 1° Mai, anche ricorrendo all'uso di sostanze coloranti, son riuscito a trovare accenno di vacuoli in filamenti privi di goccie o dopo allontanamento di queste in seguito a lavaggi con acqua distillata, a compressione del preparato ecc.; 2° Se si schiaccia la massa filamentosa di beggiatoa comprimendo sul portaoggetti il vetrino coprioggetti, si ottiene in gran parte l'allontanamento delle goccie dai cilindri, ma si possono osservare anche molti pezzettini di filamento od anche dei veri lacerti di questo, rotti e spezzati, che sono ancora rimasti pieni di goccie solforose. Quest'ultimo fatto sta intanto ad indicare che la goccia non è libera nel tubo poichè ne uscirebbe tosto avvenuta la rottura di questo. Essa è quindi o fortemente adesa alla sostanza di esso o si trova racchiusa in una spe-

cie di cella. Che si tratti di un'adesione all'esterno della membrana mi sembra difficile poichè male si comprenderebbe come un corpiciattolo sferico, sia pur viscoso, possa con un punto di contatto così minimo aderire tanto fortemente da resistere benissimo a correnti di vari liquidi, ad urti, agli sfregamenti che avvengono fra il filamento sia naturalmente, sia in causa di manipolazioni e così via. Ma ammettendo anche ciò è certo che, avvenendo un distacco, questo dovrebbe compiersi rapidamente e completo anzichè a poco per volta dalla periferia della goccia verso il centro come accade, ad esempio, per azione dell'acido acetico. D'altra parte il non aver mai trovato indizio di vacuoli sta pure contro l'ipotesi che queste goccie si raccolgano in celle formate da uno sdoppiamento della membrana, ciò che del resto mi sembra poco ammissibile anche *a priori*.

Io ritengo piuttosto che queste goccie solforose trovino posto in quello spazio virtuale esistente fra plasma e membrana e che, aderendo a questi ultimi, vengano con ciò a trovarsi come chiuse in una piccola cavità dalla quale si liberano sia per rottura o disfacimento della membrana stessa, sia per azione di fenomeni speciali provocati da particolari agenti.

* * *

Visto adunque come si tratti di goccie oleose di zolfo contenute al di sotto della membrana cellulare, vediamo di spiegare per quali fatti l'acido acetico riesce 1° ad espellere rapidamente all'esterno tutte queste goccie, 2° a farle rapidamente cristallizzare.

Se noi allestiamo un preparato di beggiatoa nel modo già detto e l'osserviamo allorchè si pone a contatto di esso dell'acido acetico, si vede che tosto i filamenti in modo rapido si contraggono tanto da ridursi a proporzioni minime rispetto a quelle che avevano precedentemente. I setti intercellulari dapprima invisibili si rendono per tal modo evidentissimi e tutto il filamento che aveva già l'aspetto di un cilindro omogeneo, assume adesso l'aspetto di una delicata catenella. Frattanto i punti neri e rifrangenti costituiti dalle

goccie solforose vanno presto diminuendo fino a scomparire del tutto e render completamente ialina questa catenella.

Seguendo la scomparsa di queste goccie si vede che esse non scompaiono distendendosi, allargandosi, confluendo insieme dapprima, per ridursi dipoi in masse oleose gradatamente più piccole come accade quando si ha da fare con veri solventi dello zolfo, col solfuro di carbonio ad es., ma si vedono invece queste goccioline retrarsi subito su loro stesse, impicciolire ed impicciolire sempre più finchè non sono completamente dileguate. Qualche secondo dopo la scomparsa delle prime goccie già si può vedere al disopra dei filamenti qualche cristallino di zolfo. Per quante osservazioni io abbia fatte mai mi è stato possibile osservare, in seguito a tale processo, la minima lacerazione della membrana o rottura del filamento anche allorquando, per meglio ciò constatare, ho fatto seguire al trattamento con acido acetico un buon lavaggio de' filamenti con acqua distillata e quindi la colorazione di questi con i comuni colori o con una soluzione acquosa di iodio.

Come dunque può essere accaduta questa fuoriuscita delle goccie di zolfo? Non potrei con certezza dirlo; ma io ritengo che non si debbano lasciare inosservati i fatti di osmosi che, senza dubbio e in proporzioni forti, devon verificarsi a traverso le pareti cellulari allorchè la cellula, coagulandosi per azione dell'acido acetico, viene a ridursi notevolmente nel suo volume. E che fenomeni d'osmosi importanti avvengano lo dovetti verificare anche quando tentai l'uso di sostanze coloranti diluite in acido acetico per ottenere contemporaneamente la colorazione della cellula e la fuoriuscita delle goccie solforose. Infatti giammai riuscii per tal modo a far penetrare le sostanze coloranti nell'interno del filamento che rimase sempre completamente incoloro. Inutile dire che gli stessi colori disciolti in acqua stillata davano ben altro effetto.

Abbiamo veduto che altre sostanze le quali hanno il potere di coagulare i filamenti mostrano di comportarsi come l'acido acetico, sebbene assai più debolmente. Anche l'alcool infatti in un primo tempo provoca la fuoriuscita dei granuli

e la momentanea loro cristallizzazione, ma quest'azione tosto cessa per dare ben presto luogo all'altra di solvente che l'alcool stesso esercita sullo zolfo. Identico fatto abbiamo osservato per altri reattivi chimici, ma l'azione rapida, quasi istantanea dell'acido acetico da nessuno è raggiunta, poichè nessuno può con lui competere nel potere coagulante che esercita sulle masse filamentose costituenti la beggiatoa. Quanto poi alla fuoriuscita delle goccie che si osserva allorchè le beggiatoa vengon trattate con acqua distillata o vengon lasciate a sè, essa va messa in relazione con le condizioni di morte in cui la beggiatoa viene così ad esser posta; condizioni di morte cellulare da cui sappiamo non andar disgiunti fenomeni di osmosi in primo luogo, disfacimento in secondo.

Tutto ciò per spiegare il primo fatto della fuoriuscita delle goccie di zolfo. Riguardo poi alla rapida e completa cristallizzazione di queste in confronto a quella lenta ed incompleta che si verifica se le goccie si trovano sospese in acqua distillata od in altro liquido indifferente, dirò senz'altro che ho potuto verificare come l'acido acetico abbia un'influenza molto importante nel modificare l'assetto molecolare dello zolfo trasformandolo da liquido in cristallino. Si può infatti accelerare la cristallizzazione di goccie di zolfo, ottenute dalla fusione de'granuli di beggiatoa o di fiori di zolfo in preparato microscopico, se si aggiunge qualche goccia di acido acetico. Ma per convincersi meglio di ciò si può ricorrere alla esperienza seguente. È noto come trattando un polisolfuro alcalino con acido cloridrico si ottenga, oltre al cloruro corrispondente, dello zolfo libero per la nota reazione:

$$K_2 S_5 + 2\,HCl = 2\,KCl + H_2 S + 4\,S.$$

Orbene tale zolfo non si libera allo stato solido, ma in forma di piccole sfere rotonde, oleose, rifrangenti, simili in tutto e pertutto a quelle che si hanno nelle beggiatoa; come esse infatti si muovono liberamente, confluiscono insieme, ecc. Sono insomma goccie di zolfo le quali cristallizzano soltanto qualche tempo più tardi. Invece di fare uso dell'acido cloridrico ho provato invece ad adoperare l'acido acetico che, in modo si-

mile al precedente, combinandosi all'alcali in forma di acetato, mette in libertà lo zolfo per la reazione seguente:

$$K_2S_5 + 2\,C_2H_4O_2 = 2\,C_2H_3O_2K + H_2S + 4\,S.$$

Ebbene lo zolfo non solo si è mostrato immediatamente sotto l'aspetto cristallino, ma i cristalli si sono sempre formati così eleganti e perfetti che mai sono riuscito ad ottenere preparati simili dopo solidificazione dello zolfo con il trattamento dell'acido cloridrico.

* * *

Da tutto quanto sono andato finora esponendo risulta adunque in modo non dubbio che *si deve tornare al primitivo concetto pel quale le granulazioni contenute nelle beggiatoa* (¹) *venivano ritenute di zolfo puro. Si può inoltre aggiungere che tale zolfo si trova allo stato liquido e che si tratta di « goccie solforose » anzichè di granulazioni.*

Tornano con questo nuovamente in campo tutte le ipotesi sulla funzione dell'organismo beggiatoa, fra cui prime quelle riguardanti il rapporto che corre fra questo microrganismo e l'acqua contenente idrogeno solforato nella quale si sviluppa. Del resto che la beggiatoa dovesse avere una funzione speciale sull'H_2S contenuto libero nelle acque era dimostrato, oltrechè dalla natura dei già così detti granuli, da dei fatti pratici verificatisi laddove questi organismi vegetano. Infatti l'egregio prof. *G. Ravaglia*, direttore delle stesse Terme di Porretta dove io ho potuto compiere questo studio, avea

(¹) Debbo qui pertanto dichiarare che in questo lavoro ho inteso esclusivamente parlare delle granulazioni esistenti nelle suddette specie da me studiate e che ho riscontrato nelle Terme di Porretta. Sono quindi ben lungi dall'escludere che di altra e varia natura possano essere le granulazioni che si trovano nelle beggiatoa di altre specie o di altri luoghi tanto più che anche recentemente il Prof. *Gasperini*, il quale da tempo sta facendo studi comparativi su differenti esemplari raccolti nelle località più diverse, mi ha detto di aver riscontrato a Migliarino presso Pisa perfino delle granulazioni giustapposte ai tricomi dovute a veri esseri viventi. Mi auguro quindi che presto vedano la luce le osservazioni e gli studi dell'egregio Prof. *Gasperini*, osservazioni e studi che certo devono essere interessantissimi data specialmente la grande ed indiscussa di lui competenza in materia.

qualche anno fa dovuto fare riparare ad un inconveniente gravissimo che nelle condutture dell'acqua solforosa che serve per le inalazioni, nebulizzazioni e doccie dello Stabilimento Puzzola si era verificato. La beggiatoa si era insinuata entro i tubi della conduttura fissandosi ne' punti di congiunzione di essi ed estendendo la rete de' suoi minuti filamenti sino a tappezzare la metà superiore del loro lume, poichè l'acqua non ne ricopriva che la metà inferiore. Col tempo fra le maglie del microfita si era depositato tanto zolfo da formare una crosta aderentissima e della grossezza di qualche millimetro: presso a poco quello che avviene entro i tubi di ghisa per la beggiatoa kühniana. Nel frattempo l'acqua giungeva al suo destino depauperata di tutto, o quasi, il suo gas solfidrico. A tale inconveniente fu riparato allacciando la sorgente più in basso possibile e sostituendo alla conduttura suddetta una nuova conduttura con tubi aventi un diametro proporzionale alla portata dell'acqua, tale cioè che l'acqua non potesse scorrervi a pelo libero ma ne occupasse tutto quanto il lume.

Dalla deposizione di zolfo avveratasi e dal depauperamento dell'acqua in idrogeno solforato per tal modo verificatosi, emerge evidente un'azione diretta della beggiatoa sulle acque solforose. Mi limito per adesso a dire che tale azione io pure ritengo consistere in una ossidazione dell'idrogeno solforato; spero però poter quanto prima tornare sull'argomento con ulteriori ricerche. Nè questo è il solo problema che resta a risolversi, molti e molti altri ve ne sono e di anatomia e di fisiologia che mi auguro presto veder dilucidati ad illuminare il campo ancora incerto ed oscuro in cui fino adesso si trova questo importante ramo della Batteriologia.

Mi sia lecito adesso, chiudendo, porgere vive parole di ringraziamento all'egregio mio maestro il prof. *Giorgio Roster* che mi aiutò corredando questo lavoro con belle fotografie microscopiche ed agli egregi componenti la direzione della Società per le Terme di Porretta, i quali premurosamente corrisposero ad ogni mia richiesta per gli studî iniziati su quelle acque di estrema importanza ed efficacia.

Ottobre 1904.

Bibliografia.

CRAMER, Chem. phys. Beschreibung der Thermen von Baden in der Schweiz. Von Dr. Ch. Müller. Baden, 1870.

COHN F., Untersuchungen über Bacterien II. (Beiträge zur Biologie der Pflanzen, I, 1875).

LOTHAR MEYER, Journal für praktische Chemie. Bd. 91, 1864.

PLAUSCHUD, Recherches sur la formation des eaux sulfureuses naturelles. (Comptes rendus., 29 janvier, 1877).

—— Sur la reduction des sulfates par les sulfuraires etc. (Comptes rendus, 26 décembre 1882).

ETARD et OLIVIER, De la reduction des sulfates par les êtres vivants. (Comptes rendus, 1882).

DUCLAUX, Microbiologie, 1883.

OLIVIER L., Expériences physiologiques sur les organismes de la glairine et de la baregine. Rôle du soufre contenu dans leurs cellules. (Comptes rendus, 1888).

HOPPE SEYLER, Ueber die Gährung der Cellulose, etc. (Zeitschr. fur phis. Chemie, Bd. X, Heft. 5, 1886).

WINOGRADSKY S., Ueber Schwefelbacterien. Botanische Zeitung, 1887 dal n. 31 al 37.

—— Beiträge zur Morphologie u. Phisiologie der Bacterien. (Heft I, Schwefelbacterien, 1888).

RAVAGLIA G., Resoconto del V Congresso nazionale d'Idrologia e Climatologia in Parma, Seduta 4 aprile 1898.

GASPERINI G., Sulla così detta Crenothrix Kuhniana o Polyspora. (Atti, della Società Toscana di Scienze Naturali. Memorie, Vol XVI, 1898).

Descrizione delle figure

FIGURA 1. — Beggiatoa alba. (Trevisan). Ingrand. $^{500}/_{1}$. Ob. 4 mm. Zeiss. Oc. proiez. 4; lunghezza della camera 60 cm., luce solare.

FIGURA 2. — Beggiatoa alba. (Trevisan). Ingrand. $^{1220}/_{1}$. Imm. omog. 2 mm. Zeiss, Oc. proiez. 4; lunghezza della camera 60 cm., luce solare.

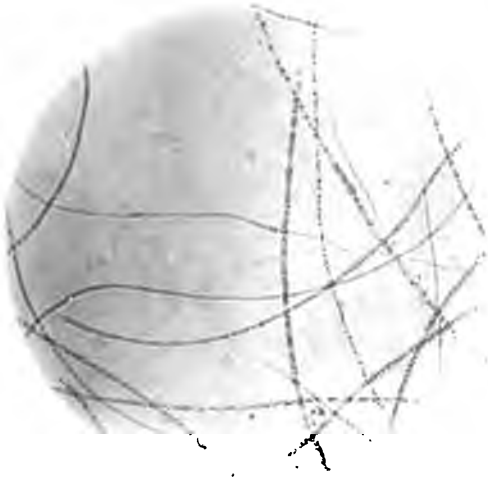
FIGURA 3. — Cristalli ottenuti dalla beggiatoa per azione dell'acido acetico. Nel fondo i filamenti affatto privi di granulazioni. Ingrand. $^{300}/_{1}$. Ob. 8 mm. Zeiss, Oc. proiez. 4; lunghezza della camera 60 cm., luce solare.

FIGURA 4. — Cristalli ottenuti da « fiori di zolfo » disciolti in cloroformio dopo evaporazione di questo. Ingrand. $^{300}/_{1}$. Idem.

FIGURA 5. — Cristalli ottenuti dai cristalli (fig. 3) formati, per azione dell'acido acetico, dalla beggiatoa dopo discioglimento di questi ultimi in cloroformio e consecutiva evaporazione. Ingrand. $^{300}/_{1}$. Idem.

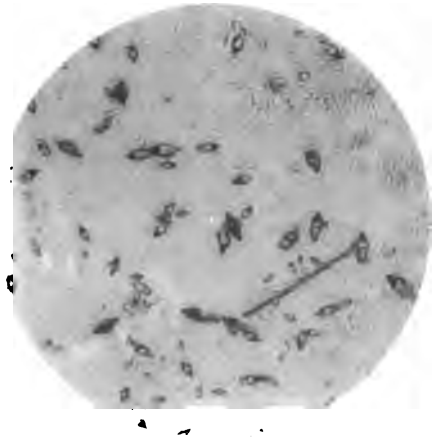
2.

3.



1.

4.



5.

Corsini dott. A. – *Su i così detti « granuli di zolfo » che si riscontrano nella famiglia* Beggiatoaceae

Prof. G. Rosset, fot.

Stab. Fotomeccanico e Fotochimico - Firenze

[Dal Luogo Pio Trivulzio in Milano].

EMOENDOANGIOSARCOMA CISTICO DEL RENE.

(Con una tavola).

Dott. ALESSANDRO JARDINI.

I tumori endoteliali occupavano fino a poco tempo fa un posto male definito tra i tumori connettivali da un lato e gli epiteliali dall'altro, non avendo quasi maggior valore che di forme di passaggio: solo recentemente venne dall'istopatologia messo in luce che molte neoplasie considerate per il passato come sarcomi o come carcinomi, dovevano venire ascritti al gruppo degli endoteliomi. L'argomento, del tutto moderno, aprì il campo a molte ricerche, che allargarono di molto le nostre cognizioni sulla patologia dei tumori: ma, tutt'altro che esaurito, attende ancora la soluzione di molti punti oscuri, e la conferma di altri insufficientemente dimostrati. Riassumerò a grandi tratti lo stato attuale della questione intorno agli endoteliomi, perchè essa, quantunque sia stata oggetto di innumerevoli discussioni e di importanti monografie nel campo puramente scientifico, è sorvolata o appena accennata dai trattati più moderni di chirurgia.

La prima difficoltà, e non certo la più semplice, è quella di intendersi sul significato e sulla estensione da darsi al termine « endotelio »: su questo punto è indispensabile un accordo per pensare a una definizione e ad una classificazione dei tumori endoteliali.

Sono da tutti ammessi come endotelii gli elementi che tappezzano i vasi e i linfatici; è invece oggetto di viva discussione se si debbono considerare di natura endoteliale gli elementi di rivestimento delle grandi sierose splacniche. Infatti secondo *Ribbert* il peritoneo sarebbe una sieriosa epiteliale perchè possiederebbe il carattere morfologico di tutti gli epitelii piatti di essere in continuazione (nel caso del peritoneo in corrispondenza delle tube) con epitelii cilindrici: la pleura e il pericardio sarebbero pure sierose epiteliali non essendo altro che concamerazioni staccatesi dal celoma primitivo e resisi indipendenti. *Sobotta*, *His* e altri sostengono la medesima tesi basandosi su ragioni embriogenetiche e sui dati dall' anatomia comparata; mentre *Baumgarten*, *Loesh* e *Baginsky* cercano di confermarla con una serie di fatti anatomo-patologici, che tenderebbero a dimostrare che le sierose splancniche possono produrre neoplasie affatto simili alle epiteliali. Ma, malgrado le forti ragioni che militano a suo favore, questa teoria aspetta ancora prove più convincenti prima di venire accettata da tutti.

Un secondo punto ugualmente discusso riguarda l'esistenza di una guaina perivasale, propagine minutissima del sistema linfatico, che sarebbe costituita da elementi di natura endoteliale, chiamati da *Eberth* col nome di « peritelii ». *Amann* per il primo e in seguito molti altri descrissero tumori derivanti da questa guaina chiamandoli sarcomi perivascolari o periteliomi; anche questa nuova teoria ricevette serie obbiezioni, per le quali è messa in dubbio la natura endoteliale delle neoplasie descritte, e d'altra parte non è ritenuta sufficientemente dimostrata l'esistenza di una guaina lenfatica perivascolare. Per le capsule articolari, le borse sierose, le guaine tendinee, quelle dei fasci neurovascolari, le meningi cerebrospinali è fuori di discussione la natura endoteliale; ma, eccettuate le meningi, le neoplasie endoteliali derivanti da quelle sierose sono poco conosciute e indubbiamente rare. Ai vasi sanguigni e linfatici, in conclusione, spetta la parte di gran lunga più importante nella genesi delle neoformazioni endoteliali, e ciò si capisce anche consi-

derando la loro diffusione in tutti gli organi: questa è la ragione che il termine angiosarcoma è diventato sinonimo ed ha quasi sostituito quello di endoteliomia.

Tralascio di riferire la storia attraverso cui è passata la classificazione degli endoteliomi: il criterio più razionale che le serve di base è l'istogenetico. La divisione in benigni e maligni adottata da *Ziegler* non ha base scientifica, e tanto meno l'asserzione che le forme benigne siano congenite, poichè, anche ciò fosse vero, un tumore per essere congenito non è immunizzato contro una metatipia maligna: il *Durante* accettando la stessa divisione dà assai più razionalmente alle forme benigne il significato di prodotti di infiammazioni croniche.

Istogeneticamente, si dividono gli angiosarcomi in *emo angiosarcomi e linfangiosarcomi*, e, per i primi, riconoscendo l'entità dei peritelii, si fa una sottodivisione in *periangiosarcomi e endoagiosarcomi*. Descriverò subito il caso da me studiato per parlare in seguito della diagnosi istologica di queste varie forme tra di loro e tra i tumori di diversa origine.

T..., di anni 77, ricoverato al Luogo Pio Trivulzio in Milano. La storia clinica è brevissima: si presentò all'Infermeria per affanno di respiro; il diaro clinico porta la diagnosi di insufficienza cardiaca e nessuna nota speciale all'infuori dei soliti sintomi dell'asistolia. La morte avvenne quasi improvvisamente dopo pochi giorni di degenza nell'Infermeria. Dalla necroscopia fatta da me 24 ore dopo la morte traggo le seguenti note:

Individuo di sviluppo regolare con ottima nutrizione: rigidità cadaverica scomparsa. Nessuna macchia cutanea; scatola cranica, meningi, cervello normali. Al torace esistono aderenze pleuriche antiche dei due polmoni: cuore dilatato con pareti muscolari flaccide e colore di foglia morta: lesioni ateromatose dell'aorta, delle sue valvole e del pizzo aortico della mitrale. Milza piccola, con forte ispessimento e opacamento della capsula. Il rene di destra si presenta ingrossato quasi del doppio del normale, e il polo superiore è formato da una massa bernoccoluta che si continua in basso col parenchima venale liscio secondo una linea curva parallela al margine superiore del rene, in modo da sembrare come un elmo o un cappuccio ad esso sovrapposto. Al taglio la sostanza renale appare normale e superiormente è nettamente delimitata da una linea a convessità superiore da una massa della grossezza di un

pugno e di un aspetto tutto speciale: essa appare infatti costituita da cavità riempite da sangue coagulato di colore rosso scuro fino a colore fondo di caffè. Le cavità variano dalla grossezza di grano di milio a quella di una grossa nocciuola: la forma loro è rotonda, ovale o allungata, ma più spesso irregolare.

Il tessuto intermediario più o meno spesso è di aspetto bianco lucente, e dà al tumore l'aspetto variegato caratteristico. Per la distribuzione si nota che le cavità minori sono disposte alla periferia, le più grandi al centro. Tutti i contorni del tumore sono nettamente definiti per mezzo di una capsula fibrosa spessa: verso il rene la divisione è parimenti netta. Il rene sinistro non presenta che qualche traccia di sclerosi nel diminuito spessore della sostanza corticale. Capsule surrenali ipotrofiche. Nulla di notevole negli altri visceri. Pezzi del tumore presi in varî punti, al centro, alla periferia e nella regione di passaggio tra tumore e rene, vennero prelevati per l'esame istologico.

* * *

Esame istologico. — L'indurimento fu fatto in liquido di *Zenker*, l'inclusione in paraffina: per la colorazione vennero usate l'emateina-carminio neutro, il *van Gieson*, la orceina e bleu policromo di *Unna*. L'aspetto del tumore è diverso secondo le varie sezioni. La parte principale è data dall'elemento cistico: dalle cavità voluminose comprendenti parecchi campi microscopici, fino ai piccoli otricoli della grossezza di un capillare, esistono tutte le gradazioni. La loro ripartizione è irregolare, e accanto a una grossa cisti si possono vedere aggruppamenti di cisti minori di tutte le dimensioni ed anche piccolissime.

La forma non è costantemente rotonda, ma può presentare tutte le variazioni: inoltre accade spesso che le cisti siano divise in molte concamerazioni secondarie da specie di tramezze germogliate dalla parete principale. La struttura delle pareti è semplicissima: una esilissima striscia di stroma quasi amorfo o contenente qualche nucleo allungato, alla quale sono appese quasi sempre in unico strato delle cellule allungate, piriformi con grosso nucleo basale e protoplasma ialino. Se esiste un'altra cavità contigua lo stesso stroma offre sostegno sull'altro lato ad un simile strato di grosse cellule piriformi: dove questa condizione non esiste, questo lato è confinante con ammassi di cellule cubiche o poliedriche irregolarmente stratificate che formano una barriera più o meno spessa tra una cisti e quella vicina.

Il contenuto delle cisti è sangue sia circolante, sia coagulato e in tutti gli stadii della scomposizione: per questo esso assume aspetti diversissimi nelle diverse cisti. In alcuni punti si presenta come una massa che si colorisce uniformemente e intensamente, e dove si distinguono ancora, per la maggior rifrangenza dei margini, i dischi dei Gl. R. che la co-

stituivano; altrove il contenuto appare come formato da una sostanza colloide che non lascia più intravvedere nessuna particolarità di struttura che ne riveli l'origine; solo facendo la reazione dell'emosiderina con acido cloridrico e ferro cianuro di potassio, si mettono in evidenza dentro la sostanza amorfa abbondanti granuli di pigmento sanguigno in parte inglobati da elementi, che sembrano incaricati di esportarli dalla cisti: anche le cellule di rivestimento della cavità contengono molti granuli di pigmento giallo scuro, che prendono spesso la reazione dell'emosiderina. Dappertutto dove il sangue ristagna e la scomposizione non è troppo avanzata, il metodo *Weigert* rivela la presenza di una densa rete di fibrina. Nelle cisti più antiche si nota un'altra particolarità: l'apparire di elementi allungati con prolungamenti terminali filiformi, che non sono altro che fibroblasti che iniziano il processo di organizzazione del coagulo, mescolati ai macrofagi che ne esportano i detriti. Infine esistono le numerose cisti dove il sangue è circolante, se ciò si deve desumere dall'aspetto normale che presentano i suoi costituenti: esse sono rivestite da cellule cubiche, o più o meno appiattite ma che non riproducono mai l'aspetto dell'endotelio normale.

La struttura del tumore non è però esclusivamente cistica: sparsi alla periferia e irregolarmente dentro il tumore si vedono degli isolotti di tessuto compatto, dove gli stessi elementi costitutivi delle cisti si trovano uniti a formare degli zaffi intrecciantisi in tutte le direzioni: la sezione, che li taglia ora nel senso longitudinale ora nel traversale, ha una struttura tubulo-alveolare. Nei loro interstizii si disegnano delle figure ramificate, o raggiate, anastomizzantesi largamente che simulano ad un esame grossolano una rigogliosa neoformazione capillare, ma che sono costituite da una sostanza quasi amorfa con qualche raro nucleo che assume debolmente le colorazione elettiva del connettivo nei preparati al *van Gieson.*

Si notano pure negli interstizii tra i zaffi cellulari degli spazii di forma angolare od ovoidale contenenti globuli rossi: essi sono limitati da un sottile strato di sostanza anista e in qualche punto sono direttamente a contatto coi corpi cellulari.

Alla periferia del tumore si trova una capsula fibrosa limitante: la linea di demarcazione è alle volte così netta che la neoplasia sembra nascere da essa come dalla parete di un vaso; alle volte i confini sono meno definiti e si segue tra i fasci connettivali un'infiltrazione di cellule poligonali disposte in lunghe strisce. Nella parte che divide la sostanza renale dalla neoplastica dentro le maglie di un tessuto connettivo lasso si vedono molti capillari neoformati e anatomizzantisi a arco e attorno ad essi si vedono radunati molti nuclei: con un più forte ingrandimento si constata che i nuclei appartengono a cellule di forma poliedrica e che derivano dalla moltiplicazione degli endotelii vasali. Infatti i nuclei allungati delle cellule endoteliali evidenti nelle estre-

mità normali del capillare sono scomparsi a livello delle cellule poliedriche.

La sostanza renale mostra solo qualche lieve lesione di arteriosclerosi sulla degenerazione fibrosa di qualche glomerulo: insensibilmente essa si esaurisce nella capsula connettivale che la divide nettamente dal tumore.

In nessun punto della neoplasia esistono vasi normali: la colorazione delicatissima per le fibre elastiche coll'orceina, non rivela in nessuna delle cavità dove esiste sangue circolante neppure in quelle che più si avvicinano per la loro struttura a vasi normali, l'esistenza di fibre elastiche. Invece qua e là nei fasci fitti e ondulati che delimitano il tumore e in strisce aberranti di stroma fibroso nel suo spessore, si trovano delle fibre elastiche alterate e granulose.

Lo stroma nel tumore è scarsissimo: esistono solo delle zone scolorite e di aspetto ialino che contengono come incapsulate delle cellule rotondeggianti irregolarmente sparse: esse per il loro aspetto ricordano la struttura della cartilagine. È difficile stabilire se si tratta di stroma degenerato o di residui semiorganizzati di antiche cisti ematiche.

I casi pubblicati finora di angiosarcomi renali sono ancora assai pochi: tutta la letteratura dell'argomento è data dai nomi di *De-Paoli*, *Maffucci*, *Lossen*, *Barbacci*, *Van Duyse* e *Tusini*.

Questa scarsezza di pubblicazioni forse deriva più che dalla rarità dei casi, dal fatto che essi sono poco conosciuti e dalla maggioranza confusi colle neoplasie epiteliali del rene. La diagnosi di angiosarcoma nel caso mio sembra poggiarsi su molti dati: io cercherò di fare la diagnosi differenziale col carcinoma e col sarcoma, per venire poi a stabilire la varietà di angiosarcoma rappresentata dal mio caso.

Se un semplice esame macroscopico poteva far pensare a un *angioma*, non è più il caso di discutere una simile diagnosi dopo l'esame istologico del tessuto neoplastico. Più facile è la confusione col *carcinoma* con il quale gli angiosarcomi hanno a volte una rassomiglianza tale da essere impossibile una differenziazione. Si arriva facilmente alla diagnosi per esclusione quando il tumore si sviluppa in un organo privo di epitelii, se si può escludere nello stesso tempo l'esistenza di adenomi infettanti o adeno-carcinomi in altri punti del

corpo: ma quando non esistono tali fortunate condizioni (e nel mio caso manca precisamente la prima) alla diagnosi differenziale si arriva in parte collo studio morfologico della neoplasia, ma più sicuramente colla ricerca di qualche punto che riveli il modo iniziale di sviluppo di essa. Riguardo ai dati morfologici non so che valore pratico possa avere il carattere differenziale proposto dal *Lubarch* che si basa sulla mancanza dei granuli di eleidina nelle cellule endoteliali.

Anche altri caratteri, come la tendenza alle forme tunicate (forma involutiva propria agli endoteliomi a decorso cronico e nemmeno esclusiva di essi), la disposizione alveolare o tubulare degli elementi, il polimorfismo cellulare e nucleare, non hanno un gran valore diagnostico, perchè possono essere comuni anche alle neoplasie epiteliali: nel caso mio poi sono presenti in un modo così parziale e incompleto che non possono fornire alcun criterio alla soluzione della questione. Voglio invece parlare di due speciali caratteri, presenti anche nel mio caso, che bastano quasi da soli a provare la natura angiosarcomatosa del tumore. Anzitutto la costituzione del tumore quasi esclusivamente fatta da cavità ematiche: dimostrerò più avanti come tali cavità non possono essere interpretate come emorragie, ma come esse abbiano il valore di una formazione attiva secondo un tipo di sviluppo inerente alla neoplasia e caratteristico di essa.

In secondo luogo la struttura organoide della neoplasia, struttura che è caratteristica degli endoteliomi e che li differenzia nettamente da tutti gli altri tumori carcinomatosi e sarcomatosi. Questi infatti si sostituiscono ai tessuti, utilizzando l'impalcatura preesistente, mentre gli endoteliomi soli posseggono la proprietà di produrre uno stroma di formazione propria. Sfortunatamente questo secondo carattere ha minor valore del primo, perchè in linea generale è assai difficile stabilire in un tumore già evoluto se lo stroma fu fabbricato dal neoplasma o lo fu a spese dei tessuti invasi: tanto più che questi irritati dal tumore potrebbero anche essere il punto di partenza di neoproduzioni indipendenti da ogni attività formatrice del tumore. Ma nel mio caso è evidente questa pro-

prietà, poichè si vede nei zaffi giovani accompagnarsi alla moltiplicazione delle cellule la formazione di uno stroma proprio di sostegno.

Esistono altri caratteri morfologici che, se non decisivi, aumentano di molto le probabilità della diagnosi in favore di un angiosarcoma: negli angiosarcomi manca sempre qualsiasi reazione flogistica, mentre sappiamo che attorno ai noduli dei carcinomi è costante l'infiltrazione reattiva che imprime loro la particolare durezza, e che tra i nidi cellulari cancerigni è caratteristica la formazione di piccoli ascessolini. Inoltre gli endoteliomi sono quasi sempre bene circoscritti, i carcinomi invece hanno tendenza all'infiltrazione. Ora anche questi due caratteri: mancanza di fatti reattivi di qualsiasi natura, delimitazione perfetta: concorrono a dimostrare l'istogenesi endoteliale del tumore da me descritto.

Gli endoteliomi si distinguerebbero anche dai carcinomi per la frequenza e per i caratteri delle degenerazioni cui vanno soggetti; esse assumono un'importanza speciale nelle forme croniche, alle quali imprimono una fisionomia così speciale, da aver fatto credere per molto tempo alla diversità sostanziale di forme che hanno un'istogenesi comune e differiscono solo per la diversa tendenza involutiva: i colesteatomi, gli xantomi, gli psammomi, i cilindromi sono tutti tumori endoteliali con diversi tipi di degenerazione. Le degenerazioni ricevono il loro carattere dai diversi organi su cui il tumore si sviluppa: è frequente la degenerazione grassa nel cervello (colesteatomi), quella ialina nelle ossa, e la calcificazione nelle forme croniche (psammomi delle meningi, della pelle, ecc.). Nel mio caso è pure presente una forma involutiva delle cellule che non è comune alle neoplasie epiteliali: è la degenerazione ialina del protoplasma cellulare, che è così rigonfio da scavare delle nicchie nel contenuto delle cisti e da effettuare la formazione di una frangia elegante sul contorno della cavità. Lo stroma per quanto scarso, presenta pure lo stesso aspetto ialino ed amorfo. Voglio notare di passaggio che esiste una teoria per cui la degenerazione ialina sarebbe il prodotto di una secrezione cellulare

(*Orlow*, *Bard*, *Borst*), perchè tale teoria sembrerebbe ricevere una conferma dai miei preparati, dove l'aspetto delle cellule di rivestimento formate alla estremità come da una grossa goccia trasparente, e il ritrovare simili gocce, separate dalla cellula, nel contenuto della cisti, è veramente suggestivo di una funzione secernente cellulare: tanto più che il processo di rigonfiamento cellulare si compie in presenza di una forza contraria che tenderebbe piuttosto a schiacciarle, rappresentata dalla massa sanguigna endocistica.

Anche dal modo di accrescimento si possono trarre importanti istruzioni sulla natura del tumore; infatti mentre nei tumori connettivali e epiteliali l'accrescimento si fa per infiltrazione periferica e per graduale sostituzione dei tessuti circostanti per opera del neoplasma, negli endoteliomi esso si fa per proliferazione centrale dei noduli: questa proliferazione non fa altro che sviluppare una forza in senso centrifugo che comprime e sposta i tessuti periferici senza invaderli. Da questa legge derivano per gli angiosarcomi due fatti che ne sono la conseguenza immediata: la presenza degli elementi giovani e delle mitosi nel centro del tumore e la precocità delle degenerazioni alla periferia; secondo, la perfetta delimitazione della neoplasia. L'assenza del primo di questi fatti nel mio caso starebbe solo a dimostrare che il tumore aveva raggiunto una evoluzione completa, mentre l'esistenza del secondo è una testimonianza sicura del modo con cui seguì l'accrescimento.

Ma dopo aver passato in rivista tutti i caratteri morfologici e aver trovato in essi tanti e differenti argomenti in conferma della diagnosi di angiosarcoma, resta ancora a considerare l'argomento più valido e più ineccepibile, che da solo basterebbe a sostenere l'origine vascolare del tumore, voglio dire l'osservazione di un punto di sviluppo iniziale della neoplasia.

Questa constatazione non è sempre facile a farsi perchè i noduli primitivi sia endovasali che endolinfatici o perivasali sono vecchi, e la parte giovane è data dalla diffusione estravascolare del neoplasma. Però nelle parti periferiche del tu-

more nel caso mio esistono dei punti autonomi di proliferazione neoplastica dove è possibile osservare la metatipia di endotelii vasali. Si tratta di capillari sanguigni per la maggior parte sezionati longitudinalmente, che hanno una ramificazione dicotomica e si anastomizzano ad arco; essi appaiono pervii e normali alle estremità, il loro tronco invece è circondato da un manicotto di cellule cubiche che sporgono nei tessuti limitanti. L'impressione a un esame grossolano è che si tratti di una proliferazione perivasale, ma un esame più accurato rileva che sono gli endotelii stessi del vaso che hanno proliferato e dopo avere occluso il capillare hanno preso una diffusione perivasale: difatti dove esistono le cellule descritte non si può più rintracciare alcun nucleo allungato appartenente a endotelio normale.

Da tatti i dati esposti mi credo autorizzato a escludere la diagnosi di carcinoma; e la maggior parte dei criterî istologici che valsero alla diagnosi differenziale col carcinoma, serve anche per dimostrare che non si tratta di *sarcoma*. Si può aggiungere che ai connettivomi in genere in opposizione agli endoteliomi sono inerenti le proprietà di riprodurre tutte le fasi evolutive del tessuto connettivo e quindi anche la cartilagine e l'osso, ma ad essi è estranea la proprietà di neoformare vasi. Nel nostro caso appunto non si trovano tracce della prima proprietà specifica dei connettivomi, mentre esistono abbondanti esempi della seconda che provano la natura endoteliale della neoplasia.

Stabilita così la diagnosi di angiosarcoma, occorre stabilire se essa appartiene alla varietà degli emoangiosarcomi o dei linfangiosarcomi. Prendo gli elementi per questa diagnosi differenziale da una accuratissima monografia del dott. *Bovo*, sugli angiosarcomi. Il linfangiosarcoma si inizia dall'endotelio di rivestimento dei vasi linfatici e allo stadio iniziale è facilmente riconoscibile per la presenza di lacune linfatiche con endotelio atipico e contenuto di elementi linfoidi: nell'evoluzione successiva può prendere la forma alveolo-lacunare che sta a rappresentare la formazione di cavità e lacune da espansione del linfatico primitivo; o la forma adenomatosa frequente

nelle ossa dove riproduce alle volte così esattamente la disposizione di alveoli tiroidei da aver fatto credere che si trattasse di metastasi di tumori tiroidei e persino di tiroidi normali: infine può prendere uno sviluppo extravasale nella quale il tumore prende ogni caratteristica e non è più differenziabile dalle altre neoplasie anche di istogenesi diversa. La rarità delle emorragie, le frequenza delle metastasi sotto forma di linfangite sarcomatosa, la abbondanza di figure fibroblastiche sono caratteri che lo distinguono dall'emoangiosarcoma.

L'emoangiosarcoma comprende il periangiosarcoma e l'endoemoangiosarcoma. Caratteristica del primo è lo sviluppo di plessi vasali costituiti da un unico strato di endotelii sani e circondati da elementi atipici proliferanti a forma prevalentemente fusiforme: questo tipo neoplastico si mantiene puro per breve tempo: in seguito i vasi o scompaiono sotto la pressione del tumore oppure i loro endotelii entrano in proliferazione e si ha un tipo misto; questo è il meccanismo per cui avvengono le degenerazioni precoci nel tumore. Le emorragie sono rare e sempre piccole. Gli elementi neoplastici subiscono facilmente la trasformazione fibroblastica.

Nell'endoemoangiosarcoma è caratteristica invece la presenza di cavità tubo-alveolari piene di sangue. Al primo stadio di sviluppo corrisponde la forma endovasale con alveoli a trabecolatura esili, contenenti sangue o con lacune sanguigne largamente confluenti; il secondo stadio è dato dallo sviluppo extravasale nel quale il tumore può assumere il tipo adenomatoso e scirroso: in questo stadio l'aspetto alveolare è scomparso e si può avere confusione col sarcoma, coll'adenoma, col carcinoma, col linfangioma extravasale.

Le metastasi sono rare. Le emorragie sono frequenti: sono questi tumori, che, sia per la loro struttura, come per la formazione di aneurismi falsi, prendono il carattere pulsante nelle ossa. *Kürster* illustrò per il primo nel gruppo degli angiosarcomi un tumore costituito totalmente da cavità ematiche in proporzioni di grossezza tali da assomigliare a ematomi: questa varietà cistica di *Kürster* appartiene al gruppo

degli emoendoangiosarcomi e ad esso si avvicina il tumore descritto da me, per il quale credo giustificato il nome di emoendoangiosarcoma cistico.

Per completare lo studio di questo caso devo ritornare su alcuni punti relativi alla sue condizioni fisiopatologiche di vita e di sviluppo. L'esame istologico mostrò che in nessun punto delle neoplasie esistono vasi a struttura normale: la circolazione sanguigna non è per questo deficiente, se si pensa che tutto il tumore non è altro nella sua più semplice espressione che un vaso sanguigno enormemente espanso, diviso e suddiviso in cavità. In mezzo ai meandri intricati formati dalla incessante proliferazione endoteliale penetra il sangue circolante: solo nelle cavità dove le condizioni circolatorie sono più difficili esso ristagna, ma scorre dove le vie sono sufficientemente libere nelle condizioni di un liquido che filtra lentamente tra i vani d'una spugna. Dove il sangue circola il rivestimento delle cavità è formato da cellule cubiche o da cellule appiattite fino ad assomigliare ad endotelii: la pressione maggiore o minore che viene esercitata dal sangue sulle pareti, rende conto del diverso aspetto delle cellule che le rivestono, secondo *Cornil* e *Ranvier*, pei quali autori una trasformazione pseudo-endoteliale avverrebbe in tutte le cavità artificiali. È interessante di indagare il processo di formazione delle cavità ematiche che costituiscono il tumore. Le cisti in un angiosarcoma possono essere espressione di svariati processi: può trattarsi della trasformazione sarcomatosa di una cisti preesistente, o di fatti degenerativi nel tumore, o di secrezioni cellulari o di fatti emorragici. Esclusi i tre primi modi di formazione, si deve il valore di emorragie alle cavità nel nostro caso? Il pensare che un'emorragia possa prodursi senza distruggere o scompaginare i tessuti dove avviene, sarebbe assurdo: delle cavità formate da pareti delicatissime che si intrecciano come un fine ricamo, non possono aver subìto la violenza distruggitrice di un'emorragia. Si potrebbe pensare che un fatto emorragico sia preceduto e che gli endotelii abbiano invaso il coagulo: ma l'idea non regge alla critica perchè la forma cistica di un tumore è l'espressione

di fatti secondari che ne modificano la struttura, ma non può essere tale per primativa formazione. È assai più semplice supporre che la neoplasia in continuazione col lume di un vaso preesistente sia andata espandendosi sotto la forza centrifuga continuata della corrente sanguigna che si insinuò tra gli spazi virtuali esistenti tra i zaffi della proliferazione endoteliale dilatandoli gradualmente fino a farne delle cavità cistiche.

Riguardo alla diagnosi clinica, nel mio caso fu impossibile poichè non esisteva alcun sintomo che potesse far sospettare l'esistenza di un tumore. Del resto il differenziare clinicamente un angiosarcoma da un sarcoma è difficilissimo ed è spesso difficile anche la diagnosi differenziale da un carcinoma. I caratteri più importanti, per quanto di valore tutt'altro che sicuro e assoluto, su cui si deve basare la diagnosi sono: il sopraggiungere tardivo dei fatti di cachessia, la consistenza molle delle masse neoplastiche, l'unità delle neoplasie, la nessuna o almeno tardiva aderenza colle parti vicine, l'assenza di metastasi. Ogni organo poi dà spesso allo sviluppo e ai caratteri del tumore una fisionomia propria che può aiutare la diagnosi. Ma non entro in dettagli della sintomatologia clinica perchè io ho inteso di illustrare il mio caso dal solo punto dell'anatomia patologica.

Opere consultate.

ZIEGLER, Tratt. an. pat.
DURANTE, Tratt. pat. chir.
DUPLAY e RECLUS, Tratt. di chir.

Nelle seguenti opere e monografie si trova raccolta tutta la ricchissima bibliografia sugli angiosarcomi:

BOVO, Endoteliomi o angiosarcomi. Pammattone, 1903 n. 4.
BERGMANN, Trattato di chir. pratica.
MANASSE, Zur Histologie und Histogenese der primären Nierengeschwülste. (Virchow's Arch., Bd. 48, 1894).

Letteratura degli angiosarcomi del rene.

BARBANI, Morgagni, 1881.
DE PAOLI, Angiosarkom der Niere. Ziegler's Beitr. z. pat. an. Bd. 8.
LOSSEN, Extirpation der sarkomatosen rechten Niere (angiosarkom).(Deut. Zeitsch. f. Ch., Bd. 13).
MAFFUCCI, Rivista internazionale, 1886.
VAN DUYSE, Arch. d'Ophtalm., 1895.
TUSINI, Vol. per il XXV ann. d'Insegnamento del pr. Durante, 1898.

Spiegazione delle figure.

1. Vista di un punto del tumore a debole ingrandimento. Numerose cavità ripiene di sangue degenerato. Capsula limitante = Ob. 3, Oc. 2 Koritska.
2. Particolare di una cisti ematica, dove si vede la forma delle cellule di rivestimento, le loro degenerazione ialina, la presenza di blocchi di sostanza ialina nel contenuto delle cisti. Dalla parete della ciste si vede nascere un zaffo fatto a clava con stroma proprio e numerose cellule prollferanti. Ob. 7 correzione, Oc. 2 Koristka.
3. Capillare sanguigno visto in sezione longitudinale: le estremità sono normali; al tronco le cellule endoteliali sono sostituite da cellule poliedriche che formano un manicotto attorno al capillare e si infiltrano nei tessuti vicini. Imm. $^{1}/_{12}$. Oc. 2 Kosistka.
4. Punto del tumore dove non esistono cavità: tra i zaffi della proliferazione endoteliale si vede una sostanza quasi omogenea che forma delle figure raggiate e anastomizzantesi: si vede un vaso sanguigno in parte limitato da sostanza connettivale, in parte a contatto diretto con le cellule del tumore.

T. A. JARDINI - EMOENDOANGIOSARCOMA DEL RENE

ELIGE CALZOLARI E C. TIPOGRAFI - MILANO

[Dall'Istituto di Patologia Generale della R. Università di Napoli
diretto dal Prof. Gino Galeotti]. (1)

SULLA FUNZIONE DEI MUSCOLI DEGENERATI.

I^a Comunicazione. (Tetano, Fatica, Soglia dell'eccitazione).

(Con una tavola).

Dott. GUIDO GUERRINI.

Lo studio della funzione dei muscoli in condizioni patologiche ha importanza non solamente per la fisiopatologia, ma anche per lo studio del meccanismo della contrazione.

Esso, tuttavia, non è stato ampliamente svolto se non in riguardo alle intossicazioni della fibra muscolare.

Non mi propongo di riassumere la bibliografia dell'argomento. Limitandomi alle ricerche più note, dirò soltanto che le sostanze delle quali si studiò l'azione furono, ad esempio, più di frequente: la veratrina (*Fick* e *Boehm*, *Biedermann*, *Dreser*, *Rossbach*, *Bottazzi*, *van Anzep*, *Zenneck*, *Buchanan*, *Carvallo* e *Weiss*, *Dontas*, *Santesson*, *Marfori*, *Gregor*, *Overed*), il CO_2 (*Laohusse*, *Spada*, *von Lotha*), la glicerina (*Langendorff*, *Gregor*, *Santesson*), l'apomorfina e la creatina (*Dreser*), la fisiostigmina (*Rossbach* e *van Anzep*), il tannino (*Lewin*), la nicotina (*Hofmann*), l'acido lattico (*Biedermann*), la NH_3 (*Zenneck*), la digitale (*Biedermann*, *Rossbach* e *van Anzep*), la caffeina (*Klemptner*, *Dreser*), la stricnina (*Dontas*), l'etere (*Hofmann*, *Locke*), la cocaina (*Rossback* e *van Anzep*), gli anestetici in genere

(1) Parte delle ricerche fu compita nel Laboratorio di Patologia Generale del R. Istituto Superiore di Firenze, ove, anche, ebbi largo consiglio dal Sig. Prof. G. Galeotti.

(*Ioteyko*), gli alogeni del Na, alcuni sali di metalli alcalini; gli idrati di K. Na. NH_3, alcuni acidi inorganici e organici e alcuni alcoli monoatomici (*Blumenthal*).

Il *Jensen* studiò anche la sospensione del circolo, della diuresi, della respirazione; l' *Uchtomsky*, l'anemia; l' *Overton*, il *Klemptner*, *miss Cook*, l'influenza di disturbi osmotici.

Io, ho studiato la funzione dei muscoli in vari gradi di degenerazione grassa, sperimentando su rane esculente (in varia epoca dell'anno) e provocando la degenerazione per instillazione nel sacco dorsale di quantità minime di soluzioni di Ph. (1 °/₀) in olio di mandorle.

Nella Tavola che segue sono riassunti i particolari.

Numero	Sesso	Peso in gr.	Numero delle instillazioni eseguite	Quantità instillata per volta
1	femmina	25	2	gr. 0,003
2	femmina	22	6	» 0,003
3	femmina	27	8	» 0,002
4	maschio	23	4	» 0,002
5	maschio	21	2	» 0,003
6	femmina	28	4	» 0,002
7	femmina	22	6	» 0,002
8	femmina	24	6	» 0,001
9	maschio	30	8	» 0,002
10	femmina	35	4	» 0,003
11	femmina	28	10	» 0,001
12	femmina	30	8	» 0,002
13	femmina	27	4	» 0,002
14	femmina	29	12	» 0,001
15	femmina	30	10	» 0,001
16	maschio	35	6	» 0,002

Per la valutazione del grado raggiunto dal processo degenerativo dovetti arrestarmi all' approssimazione dell' esame microscopico, previa azione dell' acido osmico per la reazione caratteristica. La quantità eccessivamente piccola del materiale di ricerca non mi avrebbe potuto permettere l' estrazione per via chimica e il dosaggio, in tale maniera, del grasso.

Ho diviso le mie ricerche in due serie.

Ho studiato nella prima: il tetano, la fatica, la scala, la soglia. Sto studiando, ora, nella seconda: il periodo di eccitazione latente e lo stato refrattario del muscolo.

Per ora, non traggo conclusioni. Mi riserbo di farlo poi, ultimate le esperienze che ho in corso. Ed allora metterò anche in rapporto il resultato delle mie ricerche con le ipotesi formulate sul meccanesimo funzionale del muscolo.

Intanto, espongo in questa prima nota i più salienti tra i fatti osservati per il tetano, per la fatica, per la scala, per la soglia.

La metodica sperimentale, nei particolari rispettivi di essa, è indicata, volta per volta, nei protocolli delle esperienze.

Indico ora, solamente quella parte della tecnica che fu uguale per ogni esperienza.

Usai per stimolo l'eccitamento elettrico, impiegando accumulatori di cui misurava la F.E.M. e controllava la costanza di questa sul ponte del Weatstone e con la pila di Weston. Usai sempre correnti indotte e stimolazioni dirette e indirette, talvolta su preparati nervomuscolari e talaltra su rane intere. Sperimentai sul muscolo gastrocnemio. Di ciascun muscolo adoperato, fissai pezzi in liquido del *Flemming* per la diagnosi, che ho detto sopra, del grado raggiunto dalla degenerazione.

La estremità del muscolo libero era connessa con un sottile filo di rame a una leva isotonica (*Guelfi*). Ciò mi permetteva di far funzionare da elettrode il filo stesso di connessione ogni volta che volessi ottenere la stimolazione diretta del muscolo.

Tetano.

Esperimenti n. 14, controlli n. 12. Slitta *Du Bois Reymond*. Oscillazioni dell' àncora, 68 per minuto primo.

Riassunto dai protocolli.

I. **Esperimento 2.** — *Tracciato XXVI.* — Rana n. 4 (vedi tabella), grado di degenerazione del muscolo molto avanzato, temperatura ambiente, + 14° C., muscolo gastrocnemio destro, preparato nervomuscolare, eccitazione diretta. Rocchetto della slitta a 8,5. Lunghezza della leva: dalla punta al perno, mm. 128; dal perno all'attacco del muscolo, mm. 7. Peso caricato sul piatto della leva, gr. 2. Ripartizione del tempo, 145 per minuto primo.

Primo tetano. - L'ascesa della curva non è subito massimale. Essa presenta successivamente: 1) un periodo a larga ascesa per la durata di 15", col suo massimo a 81 mm. sopra l'ascissa. 2) un periodo di oscillazioni disordinate, ma brevi e frequenti, per la durata di 17", il quale porta, progressivamente, l'altezza massima della curva a 92 mm. sopra l'ascissa. 3) un abbassamento improvviso della penna per una escursione di 6 mm. 4) un ritorno in 2" all'altezza di mm. 93,5. 5) un secondo abbassamento improvviso come quello notato in 3 e per una escursione di 13 mm. 6) un ritorno in 3" all'altezza di mm. 94 al disopra dell'ascissa. 7) un terzo periodo come in 2 e 3 con oscillazioni, prima rapide e brevi (per 6"), poi, lente ed ampie (per 12"); poi, di nuovo, rapide e brevi.

Secondo tetano. — Dopo 35" di riposo. Riportato nella Tavola. Vedi grafica n. 1.

Terzo e quarto tetano. — A 35" di intervallo. Il tetano III segue di 35" il tetano precedente (II). Altezza massimale della curva nell'ascissa, rispettivamente: in III, mm. 55; in IV, mm. 48, tempo dopo cui è raggiunta l'ascesa massima: in III, 5"; in IV, 6", altezza massima raggiunta nel primo tratto della curva (1); in III, mm. 48; in IV, mm. 41.

II. **Esperimento 5.** — *Tracciato XVIII.* — Rana n. 8 (vedi tabella), grado di degenerazione del muscolo molto avanzato, temperatura ambiente, + 15° C, muscolo gastrocnemio destro, preparato nervomuscolare, eccitazione indiretta. Le altre condizioni sperimentali, come al caso precedente.

Applicato lo stimolo: elevazione istantanea della penna a 47 mm. sopra l'ascissa; indugio, quivi, per un tempuscolo minimo; poi, nuova ascesa a 52 mm, in un tempo di 4". Da questo punto, inizio di una scesa, che giunge sino a 32 mm. al disopra dell'ascissa per via di oscillazioni brevi (mm. 1, mm. 1,5 di ampiezza). Indugio della penna a 32 mm. per un tempo di 58", continuando le oscillazioni brevi. Indi, inizio improvvisamente rapido di oscillazioni disordinate ad ampiezza di 11-15 mm. Durante questo periodo, l'altezza del tracciato si eleva a un massimo di 49 mm. che è raggiunto in 35".

III. **Esperimento 8.** — *Tracciato XLIII.* — Rana n. 12 (vedi tabella), grado di degenerazione del muscolo spiccatissimo, temperatura ambiente, + 15° C. Muscolo gastrocnemio destro. Preparato nervomuscolare. Eccitazione indiretta. Le altre condizioni sperimentali, come al caso precedente.

Primo tetano. — Riportato nella Tavola. Vedi grafica n. 3.

Secondo tetano. — Dopo 75″ dal primo. All'inizio della stimolazione: ascesa di un tratto a 80 mm. sopra l'ascissa; indi: abbassamento a 70 mm., immediato. Da questo punto, discesa lenta per la durata di 15″ e qualche lieve oscillazione. Indi: seconda ascesa rapida per una ampiezza di 7 mm. e successione irregolare di scosse (altezza minima, mm. 1, altezza massima, mm. 8). Cessata la stimolazione, ritorno della penna all'ascissa in un tempo di 95″.

Terzo tetano. — Dopo 75″ dal secondo. Gli stessi fatti che nel precedente. Prima ascesa dopo l'applicazione dello stimolo, a mm. 85. Prima discesa, idem. idem, a mm. 9 sopra l'ascissa. Durata della discesa lenta, per 28″. Ampiezza media delle oscillazioni nella ultima parte del tracciato, mm. 3. Tempo per il ritorno all'ascissa, dopo cessata la stimolazione, 175″.

IV. **Esperimento 10.** — *Tracciato LII.* — Sovrapposizione di due grafiche: *a*) rana esculenta, normale, femmina, gr. 25; *b*) rana n. 11 (vedi tabella). Grado avanzatissimo di degenerazione grassa. In ambedue i casi: muscolo gastrocnemio destro, preparato nervomuscolare, eccitazione indiretta, rocchetto secondario della slitta a 8,5; lunghezza della leva: dalla punta al perno, mm. 165, dal perno all'attacco del muscolo mm. 6, peso caricato sul piatto gr. 2; 4 tetanizzazioni successive per la durata di 2″, e ad intervalli di 330″. Raffronto dell'altezza massimale raggiunta e del tempo per il ritorno dell'ascissa.

	Altezza massimale		Tempo per il ritorno all'ascissa		
	m. sano	m. degener.	m. sano	m. degener.	
	mm.	mm.			
Tetanizzazione I	56	44	35″	290″	Riportato nella Tavola. Vedi grafica n. 2.
» II	56	40	35″	350″	
» III	56	35	36″	355″	
» IV	55	33	38″	415″	

V.	*Esperimento*	1.	*Tracciato*	LI	Reperti a conferma dei sopra descritti.
VI.	»	3.	»	XXVIII	
VII.	»	4.	»	XLVII	
VIII.	»	6.	»	XXIV	
IX.	»	7.	»	XXII	
X.	»	9.	»	L	
XI.	»	11.	»	XLIX	
XII.	»	12	»	XVIIIbis	
XIII.	»	13.	»	XXXII	
XIV.	»	14.	»	XLVIII	

Riassunto dei resultati:

La espressione grafica della curva del tetano è nei muscoli in degenerazione grassa assai diversa da quella che nei sani.

Ciò si manifesta con i fatti seguenti, i quali corrispondono progressivamente con il grado raggiunto dalla degenerazione:

1) Il tetano non è subito massimale. La elevazione massima non avviene se non dopo un certo tempo dalla prima elevazione iniziale.

2) La discesa che segue alla elevazione iniziale non avviene secondo una curva regolare. Ma essa presenta alternative complesse di oscillazioni, diverse di ampiezza, sovente a gruppi, senza ordine nella successione.

3) Quando il grado di degenerazione è massimo, all'estremo della elevazione iniziale succede una scesa immediatamente rapida cui seguono poi, una scesa a tipo normale, indi le oscillazioni di cui al n. 2.

4) Confrontando in condizioni identiche su di un muscolo normale e su di un muscolo degenerato il valore dell'elevazione massima ed il tempo per il ritorno all'ascissa, si deducono questi due fatti:

a) La elevazione massima è considerevolmente maggiore per il muscolo normale;

b) Il tempo necessario per il ritorno all'ascissa è maggiore, incomparabilmente, per il muscolo degenerato.

Fatica.

Esperimenti, n. 12. Controlli, n. 10. Stimolazione con corrente indotta. Stimolazioni successive, ritmiche. Interruttore a pendolo. Chiusura del circuito per contatto a mercurio.

I. **Esperimento 4.** — *Tracciato XXI.* — Rana n. 7 (vedi tabella), grado di intossicazione assai avanzato, temperatura ambiente: 14° C., muscolo gastrocnemio destro, preparato nervomuscolare, eccitazione indiretta. Rocchetto secondario della slitta a 8,5, lunghezza della leva: dalla punta al perno mm. 128, dal perno all'attacco del muscolo mm. 5. Peso caricato sul piatto: gr. 2, frequenza delle stimolazioni: 42 per minuto primo. Ripartizione del tempo 152 idem. idem.

Fatica I. — Aperta la serie delle stimolazioni ritmiche, la penna sale con un ampio tratto a 75 mm. sopra l'ascissa. Seguono poi 4 escursioni in questo ordine:

1. discendente,	ampiezza	totale	mm.	35
2. ascendente	»	»	»	42
3. discendente	»	»	»	35
4. ascendente	»	»	»	37

Dopo la 4ª escursione ascendente, si inizia una successione ritmica di piccole scosse brevi (ampiezza media mm. 1). Ciascuna risponde a una stimolazione. La successione è regolare. Essa procede inalzando il tracciato semprepiù rispetto all'ascissa. Dopo 28 stimolazioni, la penna è a 110 mm. Cessate le stimolazioni, la penna scende all'ascissa in 350″.

Fatica II. — Dopo 300″ di riposo. Quadro complessivo, come alla fatica I. Misura delle prime tre escursioni:

direzione:	ascendente,	ampiezza	totale mm.	35
»	discendente	»	»	38
»	ascendente	»	»	35

Altezza della prima escursione ascendente, sull'ascissa: mm. 42.

Dalla terza escursione della penna in poi: progressione ritmica di piccole scosse come sopra per la fatica I. Ampiezza media: mm. 0,5. Altezza sopra l'ascissa dopo 49 stimolazioni: mm. 75.

Cessate le stimolazioni, la penna scende all'ascissa in 410″.

Fatica III. — Dopo 300″ di riposo. Quadro complessivo, come alle fatiche I e II. Misura delle prime tre escursioni:

direzione:	ascendente,	ampiezza	totale mm.	34
»	discendente	»	»	26
»	ascendente	»	»	33

Altezza della prima escursione ascendente sopra l'ascissa: mm. 35. Altezza sopra l'ascissa dopo 41 stimolazioni: mm. 65.

Cessate le stimolazioni, tempo per il ritorno all'ascissa: 440''.

II. **Esperimento 9.** — *Tracciato XL.* — Rana n. 12 (vedi tabella) grado di intossicazione molto avanzato. Temperatura ambiente: + 15° C. Muscolo gastrocnemio destro, preparato nervomuscolare, stimolazione indiretta. Condizioni dell'esperimento, come sopra.

Fatica I. — (Riportata nella Tavola. Vedi grafica n. 7).

Fatiche II, III, IV. — (A 300'', rispettivamente, di intervallo). Figura complessiva della grafica, la stessa che per l'esperimento precedente. All'inizio delle stimolazioni: ascensione ampia della penna. Poi, un gruppo di escursioni sempre meno ampie. Indi, successione di escursioni minime ed elevazione lenta, progressiva, del tracciato. Riassunto delle misure:

	Altezza sopra l'ascissa della prima escursione della penna	Altezza del tracciato dopo 40 stimolazioni successive	Tempo necessario per il ritorno della penna all'ascissa
Fatica II	mm. 84	mm. 94	430''
» III	» 75	» 89	440''
» IV	» 72	» 67	500''

III. **Esperimento 6.** — *Tracciato XLVI.* — Rana n. 11 (vedi Tabella), grado di degenerazione avanzatissimo. Temperatura ambiente: + 14° C. Muscolo gastrocnemio sinistro, preparato nervomuscolare, stimolazione indiretta. Condizioni sperimentali, come sopra. Figura complessiva della grafica, la stessa che negli esperimenti precedenti.

Diminuita la velocità del tamburo scrivente. Computo del numero delle stimolazioni dopo cui la fatica è massimale:

Fatica	I.	Stimolazioni	76
»	II.	»	36
»	III.	»	30
»	IV.	»	17
»	V.	»	13

Tempo di riposo tra ogni singola fatica: 600''.

IV.	*Esperim.*	1.	*Grafica*	XLV	
V.	»	2.	»	XXIX	
VI.	»	3.	»	XXVIII	Reperti a conferma dei precedenti
VII.	»	5.	»	XXVII	
VIII.	»	7.	»	XXXIX	
IX.	»	8.	»	XXXV	
X.	»	10.	»	XXX	
XI.	»	11.	»	XXXIV	
XII.	»	12.	»	XXVI	

Riassunto dei resultati:

La espressione grafica della fatica è nei muscoli degenerati assai diversa da quella che nei sani.

Ciò si manifesta con i fatti seguenti, i quali corrispondono progressivamente al grado raggiunto dalla degenerazione.

1) A parità di condizioni, il muscolo degenerato presenta i fenomeni caratteristici della stanchezza assai prima di quel che non faccia, normalmente, il muscolo sano.

Quando il grado di degenerazione è grave, basta, spesso, un piccolissimo numero di stimolazioni successive per provocare la stanchezza del muscolo. Quando il grado di degenerazione è massimo, dopo poche stimolazioni successive il muscolo entra, costantemente, in uno stato di contrattura.

2) Un tempo di riposo che è sufficiente per un muscolo in condizioni normali perchè la provocazione di una ulteriore fatica non risenta della precedente, non è invece sufficiente più quando il muscolo sia degenerato.

Il periodo di restaurazione è nel muscolo degenerato, dunque più lungo di quel che sia nel normale.

Soglia. — Scala.

Esperimenti n. 8. Controlli n. 6. Stimolazioni con corrente indotta. Valutazione della soglia per spostamento del rocchetto secondario della slitta. È indicata nei protocolli la frequenza delle stimolazioni.

I. **Esperimento 2.** — *Tracciato XXX.* — Rana 6 (vedi tabella), grado di degenerazione avanzato. Temperatura ambiente: + 15° C. Muscolo gastrocnemio sinistro. Eccitazione diretta, lunghezza della leva: dalla punta

al perno mm. 128; dal perno all'attacco del muscolo, mm. 6. Peso caricato sul piatto della leva, gr. 2. Ripartizione del tempo: 145 per minuto primo. Frequenza delle stimolazioni: 12 per minuto primo.

Prima reazione muscolare al rocchetto a 8,5. Altezza in mm. delle scosse nella loro successione, rispettivamente: 3, 9, 2, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 2, 2, 4, 4, 1, 0, 2, 2, 2, 1, 2, 0, 2,5, 2, 0,5, 9, 0,5, 0, 0, 3, 0, 9,5, 7, 10, 2, 1,5, 7, 4, 2, 3,5, 2, 9, 0,5, 0, 0, 0,5, 3, 0, 9,5, 7, 10, 2, 1,5 0, 2, 0, 7,5, 4, 1, 1, 5,5, 13, 7, 3, 3, 0, 0,5, 0, 2, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1,5, 1,5. 1, 0, 0, 1, 4, 0,5, 3, 1,5, 4, 9, 1, 11,5, 6,5, 9,5, 9, 18,5, 17,5, 29, 18, 15, 41,5, 30, 42, 44, 28, 45, 46, 46.

II. **Esperimento 3.** — *Tracciato XXV.* — Rana 5 (vedi tabella), stato della degenerazione assai avanzato. Temperatura ambiente: + 14° C. Muscolo gastrocnemio destro, preparato nervomuscolare, eccitazione indiretta. Condizioni sperimentali come all'esperimento precedente. Frequenza delle stimolazioni: 14 per minuto primo. Prima scossa al rocchetto a 8. Altezza della scossa, mm. 22.

Seguono 22 stimolazioni cui il muscolo non risponde. Alla 23ª stimolazione, una scossa di apertura alta mm. 22. Alla 24ª stimolazione, una scossa di apertura e una scossa di chiusura. Così pure alle stimolazioni 26ª, 28ª, 29ª. Altezza in mm. delle singole scosse:

Stimolazione	Scossa di chiusura	Scossa di apertura
24	mm. 48	36
26	» 44	55
28	» 52	40
29	» 55	42

Alle stimolazioni: 30, 31, 32, 33, sola scossa di apertura (altezze in mm. rispettivamente: 11, 2, 11, 7). Dalla stimolazione 34 alla 39, nessuna reazione del muscolo. Dalla stimolazione 40 alla 57, successione di sole scosse di apertura (altezze, in mm. rispettivamente: 10, 2, 10, 6, 4, 10). Dalla stimolazione 58 alla 65, nessuna reazione del muscolo. Dalla stimolazione 66 alla 73, scosse di apertura e chiusura, rispettivamente di questa altezza:

Stimolazione	Scossa di chiusura	Scossa di apertura
66	mm. 13	mm. 12,5
67	» 16	» 13
68	» 8	» 15
69	» 7.5	» 7
70	» 7,5	» 16,5
71	» 6	» 6,5
72	» 1	» 0,5
73	» 4	» 6,4

Seguono 6 stimolazioni alle quali il muscolo non reagisce. Indi un gruppo di sole scosse di apertura ad escursione straordinariamente ampia (altezza in mm., rispettivamente: 65, 60, 62, 64, 64, 65, 64, 63, 67, 62, 63). Succedono scosse di apertura e chiusura ed un rapido ritorno alle escursioni di ampiezza breve. Questa parte del tracciato è riprodotta nella Tavola (vedi grafica n. 4).

III. **Esperimento 5.** — *Tracciato XXIII.* — Rana n. 4 (vedi tabella), stato della degenerazione, molto avanzata. Temperatura ambiente + 14°C. Muscolo gastrocnemio destro. Preparato nervomuscolare, eccitazione diretta, condizioni sperimentali come sopra. Frequenza delle stimolazioni: 12 per minuto primo. Prima reazione muscolare al rocchetto a 6,9.

Altezza della prima scossa: mm. 17. Alla seconda stimolazione compare già la scossa di chiusura. Primo gruppo di stimolazioni come segue:

Numero della stimolazione	Altezza della scossa in mm.	
	Chiusura	Apertura
1	6	18
2	1.5	1
3	18	15.5
4	20	1
5	13	8
6	14	16
7	8.5	22
8	16	12
9	18	12

Intervallo di riposo di 300″ dopo del quale il muscolo risponde con: scossa di chiusura, mm. 26; scossa di apertura, mm. 28. Seguono 23 stimolazioni, in 11 delle quali la scossa di apertura è più breve di quella di chiusura. La differenza tra le due scosse è minima alla stimolazione 5 (altezza delle scosse: chiusura, mm. 16, apertura, mm. 15) massima alla stimolazione 6 (altezza delle scosse: chiusura, mm. 19, apertura, mm. 1).

Le curve corrispondenti alle stimolazioni 15, 16, 17 sono riprodotte nella Tavola (vedi grafica n. 5). Seguono altri due periodi di esperienze a 300″ di intervallo fra l'uno e l'altro. Reperti come sopra.

IV. **Esperimento 7.** — *Tracciato XLIX.* — Rana 1 (vedi tabella), degenerazione molto avanzata. Muscolo gastrocnemio destro. Preparato nervomuscolare. Eccitazione indiretta. Condizioni sperimentali come sopra. Frequenza delle stimolazioni: 12 per minuto primo. Prima reazione del muscolo al rocchetto secondario a 7,5. Altezza della curva: mm. 22.

Seguono scosse rispettivamente di questa altezza: mm. 10, 22, 25, 27, 4, 24, 23, 8, 15, 25, 24, 3, 1, 9, 0, 0, 0, 0, 2, 0, 0, 0, 0, 17, 18, 2, 17, 27, 2, 37, 15, 24, 32, 12, 15, 7, 23, 2, 27, 15, 35, 5, 2, 20, 18, 16, 22. Elevando la frequenza delle stimolazioni (50 per minuto primo) si ha una subita elevazione del tracciato con una certa apparenza di tetano. Un esempio di questo fatto è riprodotto nella Tavola (vedi grafica 6).

V.	*Esperimento*	1.	*Tracciato,*	rana	13	Reperti come i precedenti.
VI.	»	4.	»	»	12	
VII.	»	6.	»	»	2	
VIII.	»	8.	»	»	13	

Riassunto dei resultati:

Non esistono differenze grandi nella soglia di eccitazione tra i muscoli sani e i degenerati. Negli uni e negli altri la soglia oscilla entro limiti similari.

Mentre nel muscolo normale a stimolazioni successive identiche (purchè fatte a sufficiente intervallo) corrispondono costantemente scosse uguali per ampiezza e per forma, invece nei muscoli degenerati, a stimolazioni successive identiche corrispondono saltuariamente scosse di ampiezza e di forma diversa. Dal che appare che mentre nel muscolo normale la eccitabilità persiste con una notevole costanza di grado, nei muscoli degenerati, invece, essa oscilla saltuariamente entro limiti ampi.

Mentre nei muscoli normali la ripetizione fatta a brevi intervalli di una identica stimolazione provoca un aumento di eccitabilità, il che si esplica nel tracciato col fenomeno della scala, nei muscoli degenerati ciò non avviene. Qualche volta, anzi, si può avere precisamente il fenomeno opposto. Col ripetersi degli stimoli, le singole scosse si fanno semprepiù brevi (scala a rovescio).

Un ultimo fatto mi pare, in fine, notevole. Nei muscoli

normali la scossa di apertura non è meno ampia di quella di chiusura se non quasi per eccezione. Invece nei muscoli degenerati questo avviene con straordinaria frequenza.

Appunti bibliografici.

Van Anzep, Studien ueber Tonus und Elasticität der Muskeln. (Arch. f. die ges. Physiol., XXI).

Biedermann, Ueber rythmische durch chemische Reizung bedingte Contractionen quergestreifter Muskeln. (Sitzungsber. Wien. Akad., LXXXII).

Blumenthal, Ueber die Wirkung verwandter chemischer Stoffe auf den quergestreiften Muskel. (Arch. f. die ges. Physiol., LXII).

Bottazzi, Ueber die Wirkung des Veratrins und anderer Stoffe auf die quergestreifte atriale und glatte Muskulatur. (Arch. f. Physiol, 1901, s. 376).

Buchanan, The efficiency of the contraction of veratrinised muscle. (Journ. of Physiol., XXV).

Carvallo et Weiss, De l'action de la veratrine sur les muscles rouges et blancs du lapin. (Journ. de Physiol. et de Pathol. génér., I, 1899).

Doutas, Ueber einige Einwirkungen auf die Denungskurve des Muskels. (Arch. für Physiol., 1903).

Dreser, Ueber die Messung der durch pharmacologische Agentien bediengten Veränderungen der Arbeitgrösse und der Elasticitätzustande der Skeletsmuskels. (Arch. f. exp. Pathol., XXVII, 50).

Eisenmenger, Ueber den Einfluss einiger Gifte auf die Zuckungskurve der Froschmuskels. (In. Diss. Giessen, 1869).

Fick und Boehm, Ueber die Wirkung des Veratrins auf die Muskelfaser. (Verh. d. physik. med. Gesellsch., in Wurzburg, III, 1872).

Hofmann, Studien ueber den Tetanus. (Arch. für die ges. Physiol., L).

Gregor, Ueber den Einfluss von Veratrin und Glicerin auf die Zuckungskurve functionell verschiedener Muskeln. (Arch. f. die ges. Physiol., CI).

Jensen, Zur Analyse der Muskelkontraction. (Arch. f. die ges. Physiol., LXXXVI).

Joteyko, Influence des anestésiques sur l'excitabilité des Muscles et des nerfs. (Trav. de l'Inst. Solvay., IV).

Klemptner, Ueber die Wirkung der distillirten Wassers und Coffeins auf die Muskeln. u. s. w. (In. Diss. Dorpat, 1883).

Langendorff, Eine Glicerineinwirkung. (Arch. f. Physiol., 1891, 480).

Lachusse, Influence de l'anydride carbonique sur la contractibilité isotonique du muscle strié. (Bull. de l'Acad. de Méd. de Belg. 1898).

Lewin, Ueber den Einfluss des Tannins auf die Elasticität des Muskels (Arch. f. Physiol., 1880).

Locke, Of the action of ether on contracture, etc., etc. (Journ. of
Med., I, 636).

Von Lotha, Untersuchungen ueber die Veranderungen der Muskeltätigkeit
tion in einer Kohlendioxydatmosphere. (Arch. f. Physiol., 1902).

Marfori, Influence de la veratrine cristallisée sur les contractions d
muscles. (Arch. italiennes de Biol., XV).

Overed, Ueber den Einfluss des Curare und Veratrins auf die quer
streifte Muskulatur. (Arch. f. exp. Pathol., XXXVI).

Overton, Beiträge zur allgemeinen Muskel und Nervenphysiologie. (Arch.
f. die ges. Physiol., XCII).

Rossbach und Anzep, Einfluss von Giften und Arzeinmitteln auf die
Länge und Dehnbarkeit des quergestreiften Muskels. (Arch. f. die
ges. Physiol., XXI).

Santesson, Einiges ueber die Wirkung des Glycerins und der Veratrine
auf die quergestreifte Muskelsubstanz. (Sk. Arch. f. Physiol.).

Spada, Action de l'anhydride carbonique sur la courbe automatique de
la fatigue. (Arch. italiennes de Biol., XXXVII).

Uchtomsky, Ueber den Einfluss der Anämie auf den Nerven und Mu-
skelapparat.

Zenneck, Ueber die chemische Reizung nervenhaltiger und nervenloser
Skeletmuskeln. (Arch. für die ges. Physiol., LXXVI).

Spiegazione della Tavola.

1. *Tetano.* Vedi esperimento 2, tracciato XXVI.
2. *Tetano.* Vedi esperimento 10, tracciato LII.
3. *Tetano.* Vedi esperimento 8, tracciato XLIII.
4. *Irregolarità nella scala.* Vedi esperimento 3, tracciato XXV.
5. *Scosse* di apertura meno ampie delle scosse di chiusura. Vedi esperimento 5, tracciato XXIII.
6. *Azione* di stimolazioni frequenti. Vedi esperimento 7, tracciato XLIX.
7. *Fatica.* Vedi esperimento 9, tracciato XL.

[Dall'Istituto Anatomico di Firenze, diretto dal Prof. G. Chiarugi].

DEL CRANIO E DEL CERVELLO DI DUE CICLOPI.

Il corpo calloso può esistere nei cervelli ad emisferi non separati.
L'Ipofisi e la tromba olfattiva.

Dott. ARTURO BANCHI, aiuto e libero docente.

Nella memoria pubblicata intorno ad un caso di mancanza del corpo calloso (1) osservata nell'uomo, io scriveva, a proposito dei casi simili riferiti dagli Autori, che quelli riportati da *Turner*, *Hadlich*, *Wille* ed *Otto*, nei quali il cervello non è diviso nei due emisferi, non devono essere annoverati tra questi; perchè gli autori non dicono altro se non che il corpo calloso non era presente macroscopicamente, nè danno relazione di ricerche fatte per rivelare il corpo calloso in serie di sezioni microscopiche.

Può infatti non apparire in questi casi la forma normale del corpo calloso, e tuttavia può essere che nello spessore della volta di questi cervelli esistano fibre commissurali che rappresentano la parte essenziale di questa formazione.

Questa mia ipotesi sembravami specialmente attendibile per il fatto che il corpo calloso si sviluppa essenzialmente nella lamina terminale embrionale, e non già attraverso la ipotetica zona di saldamento tra le faccie mediali dei due emisferi, e non occorre affatto perchè esso si formi la previa formazione della fessura interemisferica.

(1) *Studio anatomico di un cervello senza corpo calloso*, con 10 tavole e 18 figure. (Archivio Italiano di Anatomia e di Embriologia, vol. 3°. Firenze, 1904.

A priori si poteva attendersi di trovare il corpo calloso nascosto, ma pure presente, anche in siffatti cervelli ad emisferi indivisi, o, per lo meno non vi era ragione di asserirli privi prima di averli studiati istologicamente nei loro fasci. Quello che era da dubitarsi era una forte riduzione del sistema delle fibre callose in rapporto coll'arrestato ed alterato sviluppo del pallio.

Non era appena pubblicata la memoria anzidetta, che mi capitarono due cervelli con emisferi indivisi, appartenenti a due ciclopi, nei quali mostri questo è un reperto quasi costante.

Non mancano nella letteratura le osservazioni sui mostri ciclopi, e neanche quelle sui cervelli di questi mostri, però non mi è riuscito trovare tra queste una osservazione comprendente lo studio microscopico di sezioni di detti cervelli, e riguardante i fasci di fibre decorrenti in essi, e specialmente i commissurali.

Quindi è che ho intrapreso lo studio di questi due casi offertimisi collo scopo principale e determinato di ricercare in essi, per mezzo dello studio di sezioni microscopiche, la eventuale presenza e la disposizione dei fasci, specialmente di quelli commissurali. Perchè l'osservazione non fosse monca, e potesse giovare anche ad eventuali raffronti, ho riferito dei due mostri anche gli altri caratteri principali, oltre a quelli relativi alla struttura interna del cervello.

Mai, come in questo caso, sarebbe stata facil cosa aggiungere una interminabile lista bibliografica, saccheggiando con poca fatica le bibliografie dei dizionari e delle enciclopedie, o delle storie del *G. de Saint-Hilaire*, o del *Taruffi*. Non vo' procacciarmi a così buon mercato la fama di accurato e colto ricercatore, tanto più che far ciò sarebbe ingannare l'ingenuo lettore, perchè nessuno degli autori citabili porta il minimo contributo alla questione che qui si tratta in special modo; e così succede di solito per le *grandiose* bibliografie. Quelli autori che mi occorsero citai nel contesto, gli altri, che altri scopi ebbero ed altro indirizzo, non citai affatto.

1. — Cane.

Si tratta di un cane neonato, maschio, che ha vissuto appena poche ore dal parto; è il sesto di una portata della quale gli altri fratelli, o sorelle, apparivano normali; questo mi fu riferito dal padrone, che si disfece uccidendola di tutta la figliatura, e mi portò il soggetto in questione sperando averne guadagno.

All' aspetto esterno (fig. 1), il soggetto si rivela come un bel caso di ciclopia, specialmente interessante per lo sviluppo grande, e regolarmente simmetrico, della tromba olfattiva. Questa è fornita alla estremità di una apertura unica, circondata dalla pelle priva di peli, pigmentata, tumida, come quella caratteristica delle narici in questi animali.

Figura 1.— Cane ciclope neonato. Fotografia $^1/_2$ del naturale.

Per le altre particolarità della forma esterna, nessuna essendo di speciale importanza, rimando alla fotografia riportata alla fig. 1.

L' orbita è unica, e l' apertura palpebrale del pari; i globi oculari sono uniti sulla faccia mediale, ma ciascuno ha una iride propria ed una pupilla.

Alla dissezione si rivelò una organizzazione normale, fuori che nel cranio e nell' encefalo.

Cranio. — Nel cranio, (fig. 2), che è ancora poco ossificato, abbiamo di notevole, oltre ad altri fatti di minore importanza, che il foro ottico è unico e mediano, e sulla faccia

cerebrale del cranio innanzi ad esso non si ha il tubercolo della sella, nè il solco del chiasma, ma lo sfenoide è liscio come una conchiglia, e si continua così con il frontale. Non vi è apofisi crista-galli, nè doccie olfattive; però al polo frontale della larga squama, formata dalla riunione dello sfenoide del frontale e dell'etmoide, si scava una fossetta in cui sul fondo si aprono quattro o cinque fori che conducono sul

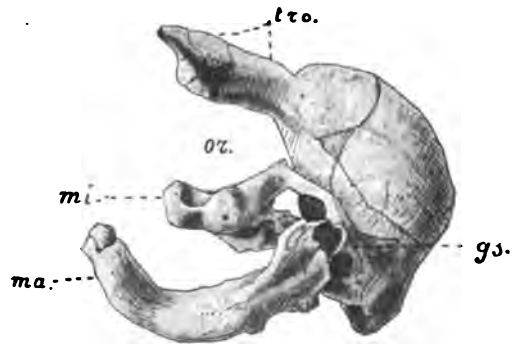


FIGURA 2. — Veduta laterale del cranio del cane neonato ciclope. Grandezza naturale. *tro*, tromba olfattiva; *mi*, mascellare (incisivo); *ma*, mandibola; *gs*, forame giugulare spurio; *or*, cavità orbitaria.

fondo della tromba olfattiva. Noto poi la presenza di due grossi forami giugulari spurii, ed il minimo sviluppo del timpanico. Nel cranio faciale è interessante la tromba ossea (*tro.*) costituita dalle ossa nasali e dall'etmoide, ed impiantata sul frontale; essa ha la forma di un cilindro per i due terzi basali, per il terzo distale è conica; in tutto è lunga due centimetri circa, ed il diametro è di 8 mm.; termina aperta. Nell'interno di essa sono rudimenti di cornetti etmoidali, ed un setto incompleto: vi è anche il rudimento dell'organo di *Jacobson*.

Al disotto della tromba si apre una larga ed unica cavità orbitaria (*or.*), mal delimitata, perchè mancano completamente i processi frontali dei mascellari, e sui frontali non sono punto accennati i margini sopraorbitarii. I due palatini sono fusi sulla linea di mezzo, e chiudono ventralmente ed indietro la cavità orbitaria; il pavimento di questa è formato in avanti dai processi palatini dei mascellari e dagli inci-

sivi (*mi.*). La mandibola (*ma.*) ha una curvatura in alto fortissima, e sopravanza all'incisivo.

Encefalo. — Alla apertura del cranio il cervello presentò l'aspetto caratteristico in questi mostri (fig. 3), cioè mancanza quasi totale di circonvoluzioni, ed emisferi indivisi.

Nello estrarre il cervello constatai che dalla porzione frontale della faccia inferiore di esso si distaccavano due prolungamenti di sostanza bianca (*to.*) diretti in avanti e continuantisi con filamenti nervosi che penetravano, per i forellini descritti, nella tromba olfattiva.

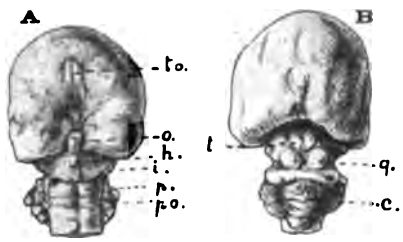


Figura 3. — Cervello di un cane ciclope neonato. Grandezza naturale. *A.* Veduta ventrale; *B.* Veduta dorsale; *to*, tratti olfattivi; *o*, nervo ottico; *h*, ipofisi; *i*, infundibulo; *p* peduncoli cerebrali; *po*, ponte; *t* talamo ottico; *q*, corpi quadrigemini anteriori; *c*, cervelletto.

Molto più indietro, e senza diretta connessione colla vescicola degli emisferi, era un grosso ed unico nervo ottico (*a*).

L'esame attento del cervello integro dimostra che la massa cerebrale, oltre ad avere appena accennati alcuni bassi solchi, traccia di circonvoluzioni, e ad avere la scissura interemisferica segnata indietro per pochi millimetri, è così poco sviluppata nella porzione occipitale che lascia affatto scoperto il tratto posteriore del talamo (*t.*).

Osservando l'encefalo dalla base si vedono anteriormente due tratti bianchi, mediani, che nascono dagli emisferi stessi, ed in avanti terminano strappati; essi rappresentano i tratti olfattivi; i lobi olfattivi non vi erano.

Dietro a questi è una depressione che corrisponde alla sostanza perforata anteriore, e più indietro è una incisura da cui partono i margini posteriori destro e sinistro degli emisferi.

Indietro degli emisferi è il nervo ottico unico e dietro ad esso è l'infundibolo (*i*), e l'ipofisi (*h*).

Osservando invece dalla faccia dorsale si rileva che i corpi quadrigemini anteriori (*q.*) sono specialmente sviluppati, e separati dai posteriori da un solco profondo.

Studiando le sezioni trasverse verticali (fig. 4), condotte in serie per tutto l'encefalo, noi vediamo che in questo è mancata la formazione di due emisferi distinti nelle regioni frontale e parietale, ed è mancata la formazione del setto

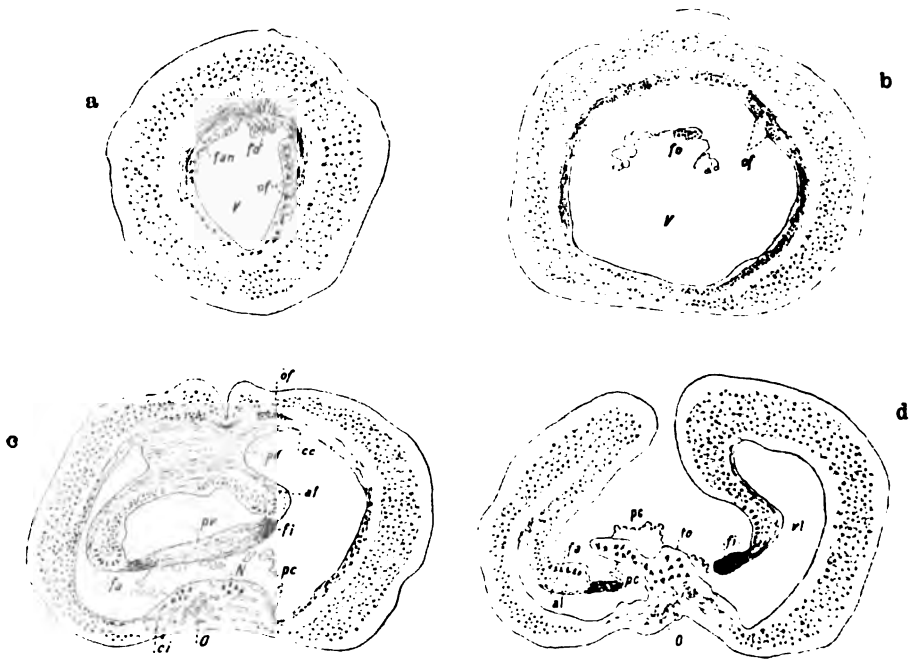


FIGURA 4. — Sezioni trasverse verticali dell'encefalo di cane ciclope neonato; serie fronto-caudale. Ingrandimento $^3/_1$. *al*, alveus; *cc*, fibre commissurali della volta, corpo calloso; *ci*, fibre della capsula interna, e base della corona radiata; *fa*, fascia dentata; *fan*, pilastri anteriori del fornice; *fo*, fornice; *fi*, fimbria; *N*, nuclei della base (striato interno?); *O*, radici del nervo ottico; *of*, fibre a direzione occipito-frontale (fornix longus?); *pc*, plessi corioidei del ventricolo medio e del ventricolo laterale; *pd*, psalterium dorsale; *pv*, psalterium ventrale; *to*, talamo ottico; *v*, cavità ventricolare anteriore unica; *vl*, ventricoli laterali.

lucido; da ciò ne viene che il foro di *Monro* è rimasto in avanti così ampio, che il tratto anteriore del ventricolo terzo ed i ventricoli laterali costituiscono in avanti una cavità indivisa. Nella regione dei lobi occipitale, e sfenoidale in parte, i due emisferi sono invece separati, e sono separate anche le cavità dei rispettivi ventricoli, sebbene rimangano eccezionalmente ampie.

Il cervello intermedio si trova nel caso attuale ad aver assunto uno sviluppo molto limitato, ed essendo atrofico spe-

cialmente il talamo, nonchè gli altri nuclei della base, questo fatto ha contribuito ancora ad ingrandire il foro di *Monro* e la cavità ventricolare. Io penso che il processo che ha condotto alla forma di questo cervello deve essere stato il seguente: arresto di sviluppo della porzione anteriore del telencefalo, esteso al diencefalo, per tutta la regione del talamo e dell'ipotalamo.

Una occhiata alle sezioni qui riportate, e che furono disegnate alla camera lucida, basterà per dare idea della forma e disposizione delle parti in questo cervello anomalo; aggiungo poche parole sui fatti più interessanti, e specialmente sui fasci della sostanza bianca.

Nelle prime sezioni, più frontali, (fig. 4*a*) troviamo che attorno alla cavità ventricolare unica si stende una parete, costituita da un alto strato di sostanza grigia della corteccia cerebrale, la quale non presenta traccia di circonvoluzioni, e da uno strato più interno, e meno spesso, di sostanza bianca; poi è la sostanza grigia sottoependimale e l'ependima. Nella sostanza bianca vedonsi ventralmente, e sui lati, molte fibre decorrenti in senso occipito-frontale, aggruppate a fascetti; dorsalmente è invece un gruppo di fibre sezionate per lungo, e che dal tetto del ventricolo scendono sui lati di esso, rimanendo esterne alle occipito-frontali.

La forma del ventricolo è tale che la vôlta apparisce ad arco acuto, ed è appunto all'apice dell'arco che noi troviamo, sulla linea di mezzo, un grosso fascio sezionato di traverso, dal quale sembrano prendere origine in gran parte quelle fibre a decorso dorso-ventrale che abbiamo ora vedute.

Lo studio delle sezioni successive dimostra che questo fascio è il fornice nel suo estremo anteriore corrispondente ai pilastri.

In sezioni più caudali, noi vediamo: 1° diminuire il numero delle fibre che dal tetto del ventricolo scendono lateralmente ad esso, 2° farsi più largo il fascio da cui prendono origine (fornice).

Più caudalmente ancora (fig. 4*b*) il fornice attraversa la cavità ventricolare, distaccato dalla vôlta, sulla quale ancora

si vedono i fasci sagittali, che non si vedono invece più sulle pareti laterali.

In queste sezioni abbiamo sui lati e sulla vôlta del ventricolo alcune fibre trasversali.

Andando più caudali vediamo che ventralmente, sul pavimento del ventricolo, si solleva una sporgenza, costituita da masse grigie verso la superficie ventricolare, e verso la corteccia da fasci di fibre sagittali ed oblique. Queste formazioni rappresentano i nuclei della base e le fibre della capsula interna.

Infatti, fino dalle prime sezioni in cui si incontrano, questi fasci emettono fibre trasverse, decorrenti lungo la parete ventricolare, e rappresentanti la corona radiata.

Sulla vôlta del ventricolo sono sempre i fasci sagittali e si fanno più evidenti le fibre trasversali, che qui sottendono la rudimentale fessura interemisferica. Nelle sezioni più caudali è incominciata la divisione in due emisferi, e di contro alla fessura interemisferica, che si abbozza, si spostano in due gruppi laterali i fasci sagittali della vôlta, e si fanno invece più distinte, estese, ed abbondanti, le fibre commissurali.

In un' altra sezione (fig. 4*c*) si vede aggiungersi al fascio commissurale della vôlta un ricco sistema di fibre trasversali che si riconosce per il *psalterium dorsale* derivante dai due *alveus*.

In questo cervello la formazione ammonica è ben costituita, e nelle sezioni di poco precedenti a questa, o successive, (fig. 4*d*) si svolge regolarmente nei due emisferi, che qui sono separati.

Il ventricolo medio in avanti comunica ampiamente coi laterali, coi quali anzi si confonde, indietro invece è distinto ed è chiuso in alto dalla tela corioidea.

Nelle sezioni interessanti il cervello medio ed il rombencefalo non osservai particolarità di grande conto.

Riassumendo, abbiamo veduto che il *pallium* è arrestato nello sviluppo, salvo là dove corrisponde la formazione ammonica che è bene sviluppata.

È mancato lo sviluppo specialmente della porzione fron-

tale e parietale del cervello e con essa della parete mediale, che non si è costituita affatto; in tal modo è mancato anche il setto lucido. I pilastri del fornice sono inseriti frontalmente in alto sulla vôlta del ventricolo, come se non accrescendosi il tetto della vescicola la parete anteriore fosse stata trascinata in alto ed in avanti. La formazione ammonica presenta un certo grado di srotolamento in rapporto all' arresto di sviluppo generale dell' encefalo.

Riguardo ai fasci abbiamo trovato che il fornice è bene sviluppato, e costituito dalla unione delle due fimbrie, normalmente nascenti dalla formazione ammonica; è ben distinta anche la commessura tra le fimbrie, o *psalterium ventrale*, sul quale si stende la tela corioidea.

Il *psalterium dorsale* è molto sviluppato e forma la grande massa delle fibre commissurali della figura 4*c*, il restante di queste fibre, che pure non sono poche, rappresentano il corpo calloso. Lungo la vôlta del ventricolo dall' impianto del fornice, e dalla regione del *pallium* che avrebbe dovuto formare il setto lucido, fino indietro alla regione occipitale, corrono taluni fasci sagittali, (*of*) che nella regione parietale si dividono in due gruppi laterali, e là dove apparisce il corpo calloso si fanno ad esso dorsali; questo sistema sagittale mi sembra simile al *fornix longus*.

2. — **Agnello.**

Si tratta di un agnello che ha vissuto quasi due giorni dalla nascita.

All' aspetto esterno apparisce subito come un mostro ciclope. L' orbita è unica, e così pure là rima palpebrale, però i globi oculari sono congiunti tra loro soltanto all' ingresso del nervo, come due ciliege sopra un solo picciolo. La tromba olfattiva è molto sviluppata ed è lunga circa quattro centimetri, è fornita di scheletro osseo per un centimetro dalla base. Detta tromba è cilindrica, ed alla estremità libera è fornita di una apertura circondata da tegumento con i caratteri

di quello delle narici normali, e con due tubercoli mediani, come si vede nella fig. 5. La tromba è percorsa da un setto mediano, incompleto nei due terzi posteriori.

Cranio. — Nel cranio macerato si nota sulla faccia cerebrale della base (fig. 6 *B*) un grande sviluppo del dorso della sella turcica, che è piegato in avanti, e la fossa dell'ipofisi apparisce profonda, ed in parte nascosta sotto detto dorso.

FIGURA 5. — Agnello ciclope. Apice ed apertura della tromba olfattiva. Grandezza naturale.

Nello sfenoide, al limite anteriore della fossa ipofisaria, è un largo foro mediano che conduce sulla faccia inferiore del basisfenoide. Il foro ottico è unico, piriforme, e mediano.

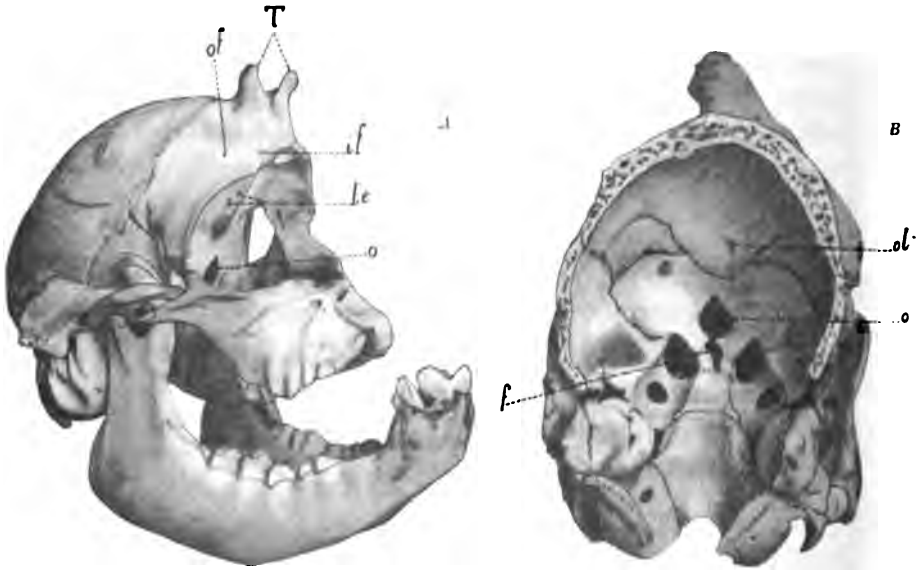


FIGURA 6. — Agnello ciclope. Cranio macerato. $^1/_3$ del naturale.

A. Veduta antero-laterale. *T*. tromba olfattiva (ossa nasali); *if*, incisura frontale; *of*, foro sovraorbitario; *le*, labirinto di canali (etmoide ?); *o*, foro ottico.

B. Veduta della base, faccia cerebrale. *o*, foro ottico; *f*, foro cranio faringeo; *ol*, foro che conduce al canale per la tromba olfattiva.

Nel piano osseo, anteriore a detto foro, e che appartiene al frontale, è sulla linea di mezzo un foro assai ampio che conduce in un canale percorrente la vôlta dell'orbita, e terminante nel fondo della tromba olfattiva. Non vi è traccia di

apofisi crista-galli nè di doccie olfattive, nè di altri fori che dalla cavità cranica conducano fuori.

Sulla faccia ventrale del basi-occipitale, sulla linea di mezzo, è un foro che fa capo ad un sottile canale diretto in avanti, e che perfora il basi-occipitale per tutta la sua lunghezza, e penetra nel basi-sfenoide, terminando in esso a fondo cieco e dilatato ad ampolla (canale per la corda?)

Il frontale offre una squama ben sviluppata (fig. 6 *A*) e parzialmente divisa sulla linea mediana; là dove corrisponde la spina nasale si solleva lo scheletro della tromba, rappresentato da due lamine che si torcono un po' su sè stesse (ossa nasali?)

Ai due lati della tromba il frontale disegna due distintissimi margini sopraorbitarii, sormontati dai forami sopraorbitari, e terminati medialmente con due profonde incisure (incisure frontali). Sulla superficie unica, risultante dalla fusione delle due superficie orbitarie del frontale, si nota sulla linea mediana un rilievo percorso da doccie e canali, e tra essi quello descritto, che unisce la cavità del cranio e quella della tromba olfattiva. Probabilmente questo laberinto di canali rappresenta l'ultimo residuo dell'etmoide.

Il frontale ha bene sviluppati i processi zigomatici, ai quali si articolano le due ossa zigomatiche, in tutto normali fuorchè nella curva più aperta della *facies orbitalis*.

Mancano affatto i processi frontali dei mascellari, ed il processo anteriore privo di denti dei mascellari stessi manca insieme con le ossa incisive, d'onde un raccorciamento notevole della mascella superiore, come mostra la fig. 6 *A*.

La mandibola è normale.

Encefalo. — Il cervello offriva la caratteristica assenza della fessura interemisferica, le circonvoluzioni erano meno rudimentali che nel cane, specialmente le posteriori. Da una veduta dorsale dell'encefalo (fig. 7) si riconosceva, in una smangiatura del margine posteriore del cervello, l'accenno alla fessura interemisferica, e lungo il margine di essa appariva la circonvoluzione dell'ippocampo, mentre sul fondo si trovavano scoperte due commissure. La più anteriore di esse, gri-

giastra, che rappresenta l'abbozzo del corpo calloso, coperta dallo indusio molto sviluppato; la più posteriore bianca, che è formata dal *psalterium* dorsale, che qui si scopre per difetto dello splenio.

Dietro le commessure apparisce sul fondo la epifisi, ed anteriori ad essa vedonsi due rilievi emisferici corrispondenti ad una eccezionale sporgenza dei gangli dell'*habenula*. Nella epifisi

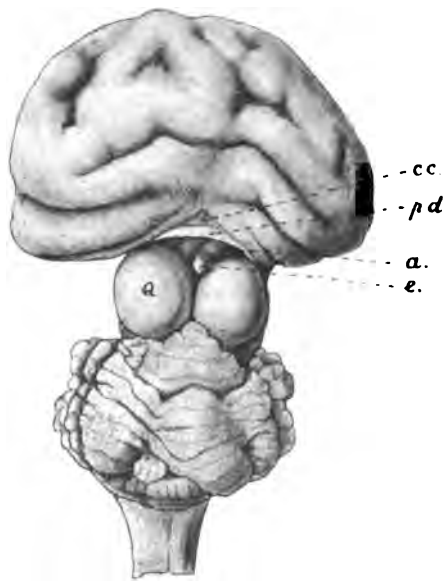


FIGURA 7. — Agnello ciclope. Encefalo. Grandezza naturale. Veduta dorsale. *cc*, corpo calloso; *pd*, psalterium dorsale; *a*, rilievo del ganglio della habenula; *e*, epifisi; *Q*. corpo quadrigemino anteriore

è una cavità ben distinta che comunica col terzo ventricolo. La lamina quadrigemina è sviluppata normalmente in due grosse eminenze anteriori, che ricordano i lobi ottici, ed in due posteriori minori.

Il cervelletto non presenta niente di notevole.

Da una veduta ventrale (fig. 8) si rileva assente il lobo olfattivo, che normalmente è molto sviluppato in questi animali, ed invece si scorgono sulla faccia orbitaria della massa degli emisferi, alcuni fasci bianchi, rapportati sulla corteccia cerebrale, rilevati, e convergenti caudalmente verso la incisura

mediana degli emisferi stessi. Questi fasci bianchi (stria mediale?) si riuniscono ivi per dare origine ad un nervo (tratto olfattivo?) che penetra nel canale mediano diretto al fondo della tromba olfattiva. La radice posteriore di questo nervo è data da due fasci bianchi (*ro.*) che, uno per lato, risalgono in

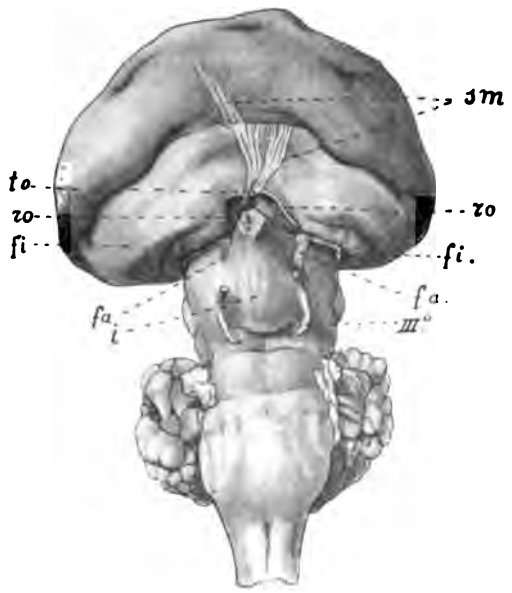


FIGURA 8. — Lo stesso encefalo della fig. 7; veduta ventrale. *sm*, stria mediale?; *ro*, radice olfattiva esterna o stria laterale; *to*, tratto olfattivo (strappato); *fi*, fimbria; *fa*, pilastri anteriori del fornice; *i*, infundibulo; *III°*, Oculo motor comune.

alto ed in fuori, fino all'apice della circonvoluzione dell'ippocampo, sulla quale si sperdono. Infatti nella porzione posteriore della massa degli emisferi si riconosce la formazione ammonica, e di essa si vede la fimbria. Questa è normale, ma non si unisce con quella dell'altro lato, ed invece, dopo aver descritta una stretta curva, raggiunge in basso indipendentemente la regione della lamina terminale, e poi si continua, come fascio superficiale e scoperto, (*fa*) fino nella regione dei corpi mammillari.

Il nervo ottico è unico, ed ha una larga radice apparente.

La regione dell'infundibulo è rigonfia, ma non vi è traccia di prolungamento verso la ipofisi.

I peduncoli cerebrali sono appena visibili, e molto corti.

Dall' esterno non si riscontrano nell' encefalo altre particolarità di rilievo.

* * *

Lo studio delle sezioni (fig. 9) rivela che effettivamente la cavità della massa comune degli emisferi è unica, ed è no-

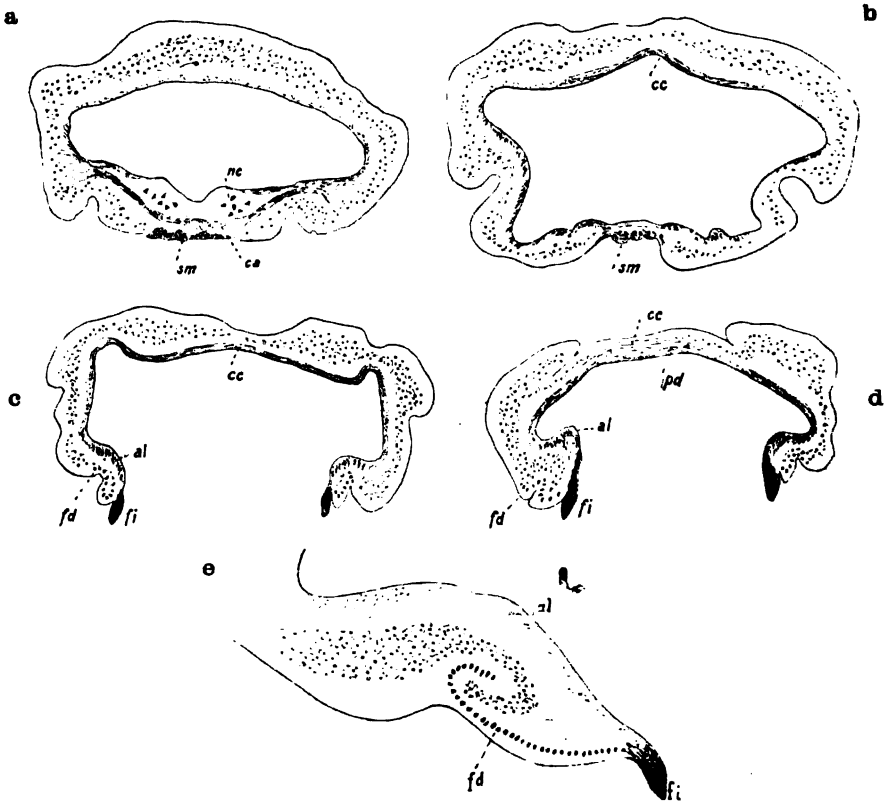


FIGURA 9. — Semischemi di sezioni frontali del cervello dell'Agnello ciclope in serie fronto-occipitale. *a-d*. sezioni intiere, ingrandimento di $^1/_5$; *e*, regione temporale ingrandimento $\frac{3}{1}$. *al*, alveus; *ca*, commissura anteriore; *cc*, corpo calloso; *fd*, fascia dentata; *fi*, fimbria; *sm*, radice olfattiva o stria mediale (?); *nc*, nucleo caudato (?); *pd*, psalterium dorsale.

tevolmente ampia; non vi è accenno a divisione dei ventricoli neppure posteriormente, anzi si può dire che il corno occipitale dei ventricoli non si trova.

Tra i nuclei della base si riconosce nelle sezioni anteriori il corpo striato (interno) molto rudimentale.

La formazione ammonica è ben riconoscibile in tutti i suoi costituenti, però il corno di ammone non è completamente avvolto a spira, nè sporge nel ventricolo; l'ampiezza di quest'ultimo, ed il minore sviluppo del pallio, hanno lasciato che la fascia dentata rimanesse srotolata sull'ippocampo, presentando un aspetto tutto primitivo (fig. 9 *c*, *d* ed *e*). Il fornice non si costituisce, ma la fimbrie decorrono indipendenti l'una dall'altra fino sulla regione dell'infundibolo, e di lì ai corpi mammillari.

Fra la metà destra e la sinistra della massa degli emisferi, nelle regioni più anteriori, vi sono scarse fibre che uniscono le due metà passando lungo la vôlta del ventricolo, ma nella regione posteriore queste vie commissurali si fanno molto ricche ed appariscono anche dall'esterno.

A questo, che è il rudimento del corpo calloso, si unisce e con esso si confonde, la commessura tra i due *alveus*, o *psalterium dorsale*.

Nelle sezioni anteriori è una distinta commessura ventrale assai ricca la quale unisce le due regioni della corteccia, che avrebber dovuto sviluppare nei lobi temporali; essa è senza dubbio la commessura anteriore.

Riassumendo, abbiamo qui pure un cervello indiviso, e tuttavia fornito di un sistema commessurale rappresentato dal corpo calloso, dal *psalterium dorsale*, e dalla commissura anteriore.

In questo caso l'arresto di sviluppo è stato più sentito, e si è esteso anche ai lobi occipitale e temporale, ed ha colpito il *psalterium ventrale*.

* * *

Dall'esame di questi due casi, nei quali la mostruosità era accompagnata insieme con due diversi gradi di alterazione di sviluppo dello encefalo, si riconosce; che in ambedue i casi era presente una via commessurale tra la corteccia dei due lati, e che questa commessura era indipendente dai

due *psalterium* e dalla commessura anteriore, formate e riconosciute a parte.

Noi possiamo quindi a parer mio, concludere che:

1° i cervelli mostruosi con emisferi indivisi possono avere un corpo calloso, come noi opinavamo a priori;

2° siffatto genere di mostruosità (mancata fessura interemisferica) non implica mancanza delle commissure interemisferiche.

Debbono quindi essere accolte come non sicure, anzi come molto probabilmente inesatte ed errate, le affermazioni dei precedenti osservatori che, a proposito dei cervelli indivisi dei ciclopi, si credettero autorizzati dal solo esame esterno, grossolano, ad affermare che in siffatti mostri mancava il corpo calloso, il fornice e la commissura anteriore; ma più specialmente il primo.

Bibliografia.

Per quel poco che si è detto sullo encefalo in casi simili vedansi:

DEBIERRE, Sur un mostre cyclo-cephalien du genre rhynencephale. (Cont. Ren. de la Société de Biologie, Serie 8, Tome III, Paris 1886).

PHYSALIX, Note sur la cyclopie chez les mammiféres. (Cont. Ren. de la Société de Biologie, Serie 8, Tome 5, Paris 1888).

PHYSALIX, Monstres cyclopes. (Journal de l'anatomie et de la phisiol., Tome 25, Paris 1889).

EMERY, Zur Morphologie der cyclopischen Missbildungen. (Anat. Anz. Bd. 8, Seit. 52. Jena 1892).

VALENTI, Sopra un caso di ciclopia nell' uomo notevole per alcune anomalie concomitanti. (Annali della Università di Perugia. Nuova Serie. Vol. 7, 1894).

RABAUD, Recherches embryologiques sur les cyclocephaliens. (Journal de l'anatomie et de la phisiol. 1897).

DARESTE, Mode de formation de la Cyclopie. (Annales d'oculistique, Paris 1891).

Per la bibliografia in generale, fino al 1886 vedasi:

TARUFFI, Storia della Teratogia, ed inoltre:

1. BAUR, Ein Mikrokefalen kyklops. (Inaugural Dissertation, Munchen 1895).
2. BERTACCHINI, Anatomia della testa di un feto umano rinocefalo. (Atti della Soc. di Scienze naturali di Modena, Anno 28, 1895).

3. Blet, Foetus cyclope. (Bulletin de la Société d'Anthropologie de Paris, Serie III, Tome X).
4. Bruce, On a human cyclops. (Proc. of the R. Soc. of Edinburgh, 1893-1895).
5. Cunningam, The brain and eyeball of a human cyclopian monster. (Trans. of the Royal Irish Academy, Vol. XXIX, 1888).
6. Giles, Cyclopie et otocefalie. (Gazzette ebdomadaire des sciencies de Montpellier, 1888-1889).
7. Lowison, Ein Fall von Cyclopie. (Berliner medicinische Wochenschrift, Bd. 30).
8. Martin, Sur un monstre humain du genre rhinocephale cyclocephale. (Bulletin de la Société d'Anthropologie de Lyon, Tome 13, 1894).
9. Renner, Ueber ein Fall von Cyclopie, ecc. (Inaugural dissert., 1889, Hallen a/S).
10. Richter, Cyclopie Arhinencephalie und einblasiger Gehirn. (Central. für Nervenheilkunde, Jahrg. X).
11. Saussol, In Gazette médicale de Montpellier, 1886.
12. Symington, & Woodhead, Observations on cyclopia on the human foetus. (Proc. of the Royal Phys. Soc. of Edinburgh, 1886).

Postilla.

Emery nel 1892 esponeva sulla natura dei ciclopi una ipotesi nuova e geniale.

Egli scriveva (pag. 52 e 53 del lavoro citato): « Un argomento in appoggio a questa veduta (la nuova ipotesi dell' A.) deve essere fornito dalla anatomia di questi mostri. In un lavoro molto accurato il *Physalix* in tre ciclopi ha cercata invano la *Hypophysis cerebri*. La cavità della tromba terminava, come in altri casi descritti prima da altri autori, di contro al punto in cui i due nervi ottici erano riuniti.... Mi pare adunque che per mezzo della anatomia dei ciclopi risulti, se non sicuramente provato, certo dimostrato molto verisimile che: 1° la tromba di questi mostri rappresenta il naso + la tasca ipofisaria; 2° la tasca si è formata preoculare; 3° la detta tasca, in seguito alla avvenuta fusione, o forte ravvicinamento dei peduncoli delle vescicole ottiche, si è trovata sbarrata la via verso lo infundibulo ».

Il *Valenti*, nel caso da lui osservato scrive: « In seguito alla opinione emessa da *Emery*.... non mi sembra senza interesse l'aver osservato nel caso descritto, privo di proboscide, la presenza della glandula pituitaria, normalmente sviluppata, e nella sua sede normale, mentre che tale organo fu cercato invano da *Physalix* in tre ciclopi forniti di proboscide ».

Già nella citazione che i due autori fanno del *Physalix* occorrono talune inesattezze, molto gravi nelle conseguenze ultime. Infatti l'A. citato, nella memoria indicata (1889) tratta di tre ciclopi e di un cebocefalo, e, dei tre ciclopi descritti il primo solamente, (cane), è fornito di una tromba, e neppure bene sviluppata; ed il secondo (uomo) offre di essa un rudimento, così rudimentario, che neanche l'A. gli dà importanza. Non erano dunque « tre ciclopi forniti di proboscide » (1).

In secondo luogo il *Physalix* non parla mai di ipofisi, per nessuno dei tre ciclopi, e non dichiara affatto di averla *cercata invano*.

Che se poi si volesse inferire la vanità della ricerca dal silenzio dell'autore intorno a questo organo, sarebbe una induzione errata. Infatti *Physalix*, a proposito del ciclope colla tromba (cane, 1° caso), ricorda e figura l'encefalo con l'infundibolo « avec son orifice »! (fig. 3, pag. 70), cioè dimostra nel modo più patente che l'encefalo fu estratto dal cranio strappando l'infundibolo dal *lobus posterior* della formazione ipofisaria; come potevasi pensare a cercar la ipofisi propriamente detta su di un encefalo in quelle condizioni! E l'autore non ci ha pensato infatti. Anche nelle figure delle tavole, unite alla memoria del teratologo francese, il peduncolo dell'infundibolo è disegnato come strappato, tanto per il ciclope colla tromba come per gli altri due. Il silenzio dell'A. si spiega dunque col fatto che la ipofisi era senz'altro rimasta nel cranio e l'A., che non prevedeva l'importanza che essa avrebbe potuto avere, non si curò di costatarne la presenza.

(1) È da notare che per *Physalix* i ciclopi veri sono appunto quelli senza tromba!

Io credo così di aver dimostrato che il primo, e principale argomento di fatto, che *Emery* pone a fondamento della sua ipotesi, traendolo dalle note anatomiche di *Physalix* sui ciclopi, non è fondato sopra una costatazione della mancanza della ipofisi, dichiarata ed accertata dallo stesso *Physalix*, ma sulla interpretazione del silenzio di questo autore per parte dell' *Emery*, interpretazione che a parer mio, come ho detto, stando a quello che il *Physalix* riferisce e disegna dello infundibolo, non è la giusta, e dovrebbe esser corretta ammettendone invece come probabile una tutt' affatto opposta a quella ammessa da *Emery*.

E questo prescindendo dal fatto che dei ciclopi di *Physalix* uno solo aveva una tromba, e non delle più sviluppate.

Per queste considerazioni di critica bibliografica già la ipotesi dell' *Emery* apparisce geniale, ma senza fondamento nei fatti, nè giova a rinsaldarla l' appoggio molto indiretto della osservazione di *Valenti*.

Il caso primo da me osservato porta invece un valido argomento contro siffatta ipotesi, della partecipazione della ipofisi alla formazione della tromba dei ciclopi, perchè in questo cane, alla più bella tromba che mai abbia avuto in fronte un ciclope, si associava la presenza in sede normale di una ipofisi, composta di ambedue i suoi lobi, l' anteriore dei quali fu sicuramente ed istologicamente riconosciuto come fa fede la fig. 10.

FIGURA 10. — Cane ciclope. Sezione microscopica della hypophisis, $\frac{70}{1}$.

Nel secondo caso da me studiato l' infundibulo non scendeva a formare il lobo posteriore della formazione ipofisaria, e nell' estrarre l' encefalo potei non lederlo, pur non estraendo la ipofisi veramente detta. Questo fu causa di una dimenticanza che ora deploro, perchè nel cranio macerato vi ha una così profonda fossa ipofisaria ed un così largo foro cranio-

faringeo che fanno dubitare della presenza di una ipofisi delle più interessanti.

Concludendo adunque è dimostrata da questa mia osservazione, in modo ineccepibile, la presenza contemporanea della tromba olfattiva e della ipofisi in sede normale in mostro ciclope, e cade la ipotesi di *Emery* che la tromba dei ciclopi comprenda in sè la tasca ipofisaria; nè si pensi che può ogni regola avere la sua eccezione, perchè è tutt'altro che dimostrato che la presenza della tromba con assenza della ipofisi fosse la regola!

[Dall'Istituto d'Igiene del R. Istituto di Studi Superiori in Firenze diretto dal Prof. G. Roster].

SULLA VERA NATURA DELLA COSÌ DETTA « ALBUMINA » DELLE ACQUE TERMALI DI PORRETTA. DI UN MICRORGANISMO NON ANCORA DESCRITTO DA QUELLA ISOLATO.

(Con una tavola).

Dott. ANDREA CORSINI, Assistente.

Non sono molti anni da che ai metodi di cura che tutt' oggi si praticano negli Stabilimenti delle Terme di Porretta un altro si aggiungeva che, adoperato su vasta scala specialmente dagli abitanti di quelle contrade, consisteva nel far servire ad uso di fangatura per la cura di « tumori, ingorghi linfatici e di alcune malattie della cute » (1) una sostanza che viene anche al presente colà volgarmente chiamata « albumina ». Tale sostanza si ritrova facilmente a formare copiosi depositi tappezzanti le pareti, il fondo dei recipienti ove l' acqua ristagna, nonchè la superficie degli oggetti che in essa possono esser a caso sommersi, e sopratutto a formare uno strato, talora spesso anche qualche millimetro, estesamente disteso come un bel velo al disopra dell' acqua stessa, allorchè questa, ad esempio, è restata ferma per qualche giorno in una delle tinozze da bagno. Questo fatto però non si verifica ugualmente nelle acque di tutte le sorgenti di Porretta, essendo limitato solo ad una parte di esse, e precisamente a quelle più ricche in sali alcalini e più povere in idrogeno solforato, sorgenti che sboccano appunto

(1) Prof. Marco Paolini, *Intorno le facoltà medicinali delle acque termo-minerali di Porretta.* Osservazioni cliniche. Bologna, 1867. Regia Tipografia.

negli stabilimenti termali superiori respettivamente denominati: Leone, Bovi, Marte e Donzelle.

Si tratta di una sostanza molle, perfettamente gelatinosa, di un colore bianco o bianco giallognolo tendente al rossastro se ancor fresca, di color ruggine se lasciata diverso tempo a sè e di colore più o meno nero se molto vecchia o situata in vicinanza di qualche tubatura di piombo. Quasi inodora allorchè recente, assume dipoi un odore piuttosto acre che rassomiglia alquanto a quello dell' iodio misto a quel non so che di nauseante che assumono le sostanze che cominciano a putrefare. Di vera e propria albumina ha piuttosto l' aspetto quella che generalmente trovasi alle Donzelle ed al Marte essendo più bianca ed alquanto più compatta dell' altra del Leone e del Bovi, che è invece più simile ad una gelatina più giallastra e trasparente.

Nei tempi passati questa sostanza ritenuta di una non comune efficacia medicamentosa fu attentamente studiata e si cercò con ogni mezzo di stabilirne la vera natura. Il *Bassi* (1) la definì come una sostanza bituminosa. La signora dott. *Maria Dalledonne* (2) dapprima, il dott. *Castiglioni*, (3) il celebre abate *Molina* (4) ed il dott. *Bacchetti* (5) dipoi, la qualificarono senz' altro come albumina. Il prof. *Gaetano Sgarzi* (6) invece, in quattro elaborate e lunghissime memorie, sostenne trattarsi di cosa ben differente. Su tali memorie me-

---

(1) F. Bassi, *Delle Terme porrettane.* Roma nella Stamperia di Gio. Zempel, 1768.

(2) Memoria letta all' Accademia delle Scienze dell' Istituto di Bologna il 6 aprile 1808.

(3) Dott. Giovanni Castiglioni, *Delle acque minerali saponacee e particolarmente di quelle della Porretta.* Bologna, Stamperia Ramponi, 1807.

(4) Memoria letta all' Accademia delle Scienze dell' Istituto di Bologna il 19 aprile 1804.

(5) Dott. Antonio Bacchetti, *Istorie mediche ossieno osservazioni patologico-cliniche intorno le acque Termali della Porretta nel dipartimento del Reno.* Bologna, Ramponi, 1807.

(6) Memorie del Prof. *Sgarzi*, vedi: 1. *Nuovi Annali delle Scienze naturali.* Bologna, 1838, anno I, Tomo I, pag. 161; 2. Ibidem., pag. 220; 3. *Memorie dell'Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna*, 1861. T. XI, pag. 205. 4. *Analisi delle acque termali della Porretta. Nella Illustrazione delle Terme di Porretta e del suo territorio.* Bologna, Regia Tipografia 1867.

rita spendere qui qualche parola tanto più che si tratta di studi diligentissimi, condotti con la massima accuratezza, e tali che anche oggi si leggono con piacere nonostante la differenza dei mezzi di studio e dei metodi in uso da quell'epoca ad oggi, e nonostante le tanto mutate cognizioni scientifiche che fanno presentemente sembrar strane certe ipotesi ivi espresse.

Si comprende intanto come tutti i su citati autori non facessero una differenza qualsiasi fra ciò che costituisce la vera sostanza gelatinosa in questione e quei filamenti bianchi, che particolarmente si ritrovano in altre sorgenti e che oggi son riconosciuti come delle beggiatoa. Raccoglievano quindi per i loro studi qua e là, senza distinzione veruna, la sostanza che in totalità chiamavano « albumina », mentre è oggi evidente, oltrechè una grande diversità nella sostanza stessa, il fatto che solo pochi o punti filamenti di beggiatoa si trovano là dove s'incontra questa « albumina », la quale d'altra parte non esiste affatto ove la beggiatoa vive e prospera. Da ciò una complicanza anche maggiore per gli studiosi di allora, data dalla presenza o meno dei filamenti nella sostanza in esame. Ma tralasciando di parlare, poichè sarebbe affatto inutile, dei lavori antecedenti a quelli dello *Sgarzi*, ecco in breve ciò che si trova da quest'autore riferito in proposito.

Egli prima di tutto sottopose all'analisi fisica ed a quella chimica completa, questa così detta « albumina » e, fra le altre cose, trovò che: « Disseccata diminuisce notabilmente di volume, e perdendo l'odore e il sapore, acquista un color grigio-bruno, diviene elastica, molto tenace, quindi difficile a polverizzarsi. Immersa nell'acqua anche alla temperatura ordinaria, dopo qualche tempo acquista i caratteri di prima. Esposta all'azione di forte calore annerisce senza gonfiarsi, tramanda in seguito molto fumo di odore decisamente empireumatico misto di vegetale e d'animale, ed avvicinandosi all'ultimo periodo della carbonizzazione sviluppa una fiamma giallognola che dura qualche tempo, rimanendo appena un terzo di avanzo polverulento rosso bruno. Abbandonata a sè

stessa va soggetta alla putrefazione con sviluppo di criptogame e di qualche infusorio. L'acqua distillata a freddo non la scioglie, a caldo però e per mezzo della pentola papiniana si scioglie quasi in totalità e la soluzione acquista una consistenza sciropposa che col raffreddamento quasi nulla più si addensa, e che è ben lungi dall'avere la primitiva consistenza di gelatina ».

Sottoposta poi al maggior numero di reagenti chimici lo *Sgarzi* ne osservò il comportamento e, venendo per ultimo a farne l'analisi complessiva e quantitativa, trovò alquanta differenza tra la sostanza raccolta negli stabilimenti Leone e Donzelle e quella dello Stabilimento Porretta Vecchia. Infatti ecco le cifre:

Leone e Donzelle			*Porretta Vecchia*		
Solfo	parti	18	Solfo	parti	43.70
Sostanza organica	»	32	Sostanza organica	»	20.20
Allumina	»	04	Allumina	»	04.00
Silice	»	38	Silice	»	28.00
Ferro	»	08	Ferro	»	04.10
		100			100.00

« S'ingannerebbe però a partito, egli dice, chi ravvisasse nella materia organica, che è le base di questi depositi gelatinosi, un analogo delle sostanze animali e vegeto-animali che in altre acque minerali hanno trovato *Chaptal*, *Vauquelin*, *Dispan* e molti altri: un analogo, per esempio, della glairina d'*Anglada*, della baregina di *Longchamp*, della plombierina, del zoogene di *Gimbernat*, e molto più un analogo dell'albumina, cui sempre in passato fu somigliata: avvegnachè fino dalle mie prime osservazioni di molti anni or sono riconoscendola per i caratteri fisici e chimici diversa da ogni altra, e trovandovi sviluppate delle criptogame, e viventi degl'infusori, la considerai come *una specie di matrice piena di germi, generatrice di esseri vegetabili ed animali, onde le diedi il nome di zoofitogene* e ne feci argomento di speciali studi ed esami. »

Ed ecco come, concludendo, lo *Sgarzi* spiega l'origine di questo *zoofitogene:*

« Dunque, raccogliendo finalmente le vele, se male non m' appongo io penso che nel formarsi del Monte Porrettano, non già per alluvione e per massi staccati degli Appennini e quivi trasportati e rotolati (siccome ha pubblicato l' abate Molina) ma per una catastrofe parziale, quale la penso per sentimento dello stesso nostro citato Geologo, [1] e quale la fanno supporre lo stato e la posizione delle roccie che lo costituiscono, può essere naturalmente che una immensa quantità di vegetabili e di animali sia stata inabissata; che trovandosi tutti questi corpi organici esposti a forte calore, siccome deve essere a grande profondità, e siccome si può desumere dalla temperatura che si manifesta allo esterno, sono necessariamente scomposti e ridotti alle molecole organiche in quella guisa che altrove è avvenuto, e dove si è dato origine agli strati di carbon fossile, di bitumi ed altri analoghi prodotti; che da tale scomposizione appunto provengono la prodigiosa quantità di gas idrogene carbonato, che fa gran parte del gas Porrettano, la materia bituminosa e la sostanza vegeto-animale che proposi chiamare *zoofitogene* ».

* * *

Dopo gli scritti dello *Sgarzi*, l'ultimo dei quali edito nel 1867 nessun altro ho potuto trovarne, nè mi consta esistere, che si riferisca alla natura di questa così detta « albumina » delle Terme Porrettane. E dagli scritti suddetti due sole cose ho potuto veramente arguire, cioè:

1° Che, come già accennai, nessuna distinzione veniva fatta fra la sostanza gelatinosa vera e propria che si ritrova negli stabilimenti Leone, Bovi, Donzelle e quella che si trova negli stabilimenti, come la Porretta vecchia, in cui sgorgano acque maggiormente solforose, sostanza quest' ultima costituita essenzialmente da filamenti di beggiatoa. Ciò, fra l' altro, si desume anche dal fatto che pur avendo l' analisi chimica dato per questa (come è facile a comprendersi per la

[1] Lo *Sgarzi* allude al Prof. Mons. *Ranzani*.

costituzione della beggiatoa [1]) un quantitativo di zolfo uguale al 43,70 °/₀ di fronte al 18 °/₀ dato della prima, nonostante dallo *Sgarzi* si conclude che: « tutti i depositi gelatinosi esaminati sono ad un dipresso della stessa natura ».

2° Che questa » albumina » o zoofitogene, come lo *Sgarzi* la denomina, è in grandissima parte costituita da sostanze organiche.

Non potendo dunque certamente resistere, non dirò alla critica, ma ben anco alle più elementari cognizioni odierne le ipotesi emesse dallo *Sgarzi* sulla natura e derivazione di questa « albumina »; vedendo inoltre che, esclusa la parte riguardante la beggiatoa, lo studio doveva limitarsi alla vera sostanza gelatinosa non peranco definita la quale risultava di sostanza organica, sorse in me la domanda ed il desiderio di studiare a quale natura dovesse questa ascriversi ed è appunto ciò di cui volli occuparmi e di cui qui brevemente riferisco.

* * *

Tolta alquanta sostanza gelatinosa ad una delle vasche da bagno dello Stabilimento Leone, che avevo fatto lasciar piena per una quindicina di giorni durante la stagione invernale, compresso fra un vetrino porta ed uno copriogetto un frammento della gelatina stessa ed esaminato al microscopio, mi dette subito nell' occhio la gran quantità di microrganismi che vi si trovavano. I lacerti di questa sostanza gelatinosa rimasti intatti mostravano di essere composti da una innumerevole quantità di forme batteriche immobili ed unite fra loro da una materia uniforme, chiara, biancastra. Verso l'orlo poi di questi lacerti si scorgevano moltissimi altri microrganismi, in apparenza simili a quelli esistenti nell' interno dei lacerti stessi se non che meno rigonfiati, che si mostravano vivacemente mobili. Alcuni parevano staccarsi a gran pena dal resto della sostanza ed appena liberi acqui-

(1) Corsini A., *Su i così detti granuli di zolfo che si riscontrano nella famiglia Beggiatoacee.* (Lo Sperimentale, 1905, fasc. II).

stavano un movimento più vivace di quando erano ad essa per qualche parte aderenti, talchè si portavano subito qua e là pel campo microscopico. Ripetuti in seguito esami diversi ed in diversi tempi, dovetti sempre più convincermi che di niente altro si trattava se non di una sostanza di origine prettamente batterica e cioè di una vera e propria *zooglea*.

Avendo più tardi esteso i miei esami anche alla sostanza gelatinosa raccolta negli altri stabilimenti, vidi che non si aveva ovunque a che fare con una medesima forma; ma mentre quella degli stabilimenti Leone e Bovi rispondeva ai caratteri su descritti, quella raccolta negli stabilimenti Donzelle e Marte si mostrava alquanto differente. Infatti mancava in quest' ultima la gran quantità di batteri mobili all' orlo dei lacerti, mentre i lacerti stessi erano formati da tanti piccoli elementi ovoidali o rotondeggianti uniti strettamente l'uno all'altro, chiari e trasparenti alla luce, nel cui interno si potevano più o meno nettamente distinguere dei piccoli tratti più scuri a forma bacillare. Talora poi questi elementi ovoidali, o quasi, erano ancor più strettamente uniti a formare come delle zone più grandi, irregolarmente circolari, unite sempre ai rimanenti elementi semplici o per tal modo composti. Un esame più accurato mi dette a comprendere che in questo caso pure si trattava di una formazione di origine batterica, ma che invece di essere davanti ad una zooglea formata da microrganismi semplici eravamo di fronte a delle forme capsulate. Anche in questo caso ulteriori osservazioni mi hanno confermato i fatti precedenti.

Naturalmente uno dei primi quesiti che mi proposi fu di cercare d' isolare e riconoscere quali erano i microrganismi causa di queste formazioni gelatinose, ed a tal uopo cominciai a studiare per prima la forma esistente negli stabilimenti Leone e Bovi, la forma cioè non capsulata. Presa infatti una piccolissima quantità di sostanza gelatinosa tolta al Leone, dopo averla per 2 o 3 volte passata e sbattuta in un tubetto contenente acqua stillata e sterilizzata onde lavarla e togliere quanto più era possibile microrganismi estranei, la immersi e sbattei in un tubo di gelatina liquefatta da cui feci, sempre

in gelatina, due o tre diluizioni, e di tutte poi altrettante piastre in scatole di *Petri* secondo il metodo consueto. Messe queste in termostato a 20°, dopo tre o quattro giorni, tra le diverse colonie fluidificanti o meno che si erano sviluppate, mi colpì il numero maggiore di una specie di queste, formatasi in tutte le diluizioni e che si mostrava anche più numerosa intorno al pezzetto di sostanza gelatinosa rimasta nella prima diluizione, mentre sembrava in qualche punto formare quasi una propaggine da essa. Fattone l'isolamento e studiatine i caratteri trovai trattarsi di un microrganismo che sembrami adesso degno di descrizione e sul quale in particolare verte questo mio presente lavoro.

Morfologia. — Osservato in goccia pendente da una coltura in agar di 24 ore, questo microgranismo si presenta di forma bacillare piuttosto tozza, qualche volta ovale od anche con l'apparenza di vero cocco. Molto più facilmente si riscontra accoppiato a due in forma di 8, che isolato: non mancano però anche delle forme filamentose talora abbastanza lunghe formate da un numero vario, che può essere anche grande, di individui.

Le sue dimensioni sono di circa μ 2,5 per la lunghezza, di μ 1,1 per la larghezza.

Motilità. — E dotato di una abbastanza grande motilità che gli permette di portarsi rapidamente da un punto all'altro del campo microscopico nonchè di girare rapidamente su sè stesso.

Colorazione. — È facilmente colorabile con i comuni colori di anilina. Non altrettanto facile è la colorazione però se si ha da fare con colture abbastanza vecchie, delle quali si colorano intensamente solo alcune forme involutive mentre rimangono quasi scolorati, o colorati soltanto ai poli, gl'individui di apparenza normale.

Non resiste ai metodi del *Gram*, del *Claudius*, dello *Ziehl*.

Facendo uso del metodo ultimamente descritto dal *De Rossi* per la colorazione delle ciglia, con grande facilità si mette in evidenza un lungo ciglio impiantato ad un polo del microrganismo, ciglio spiraliforme che raggiunge una lunghezza due o tre volte superiore a quella del microrganismo stesso. La posizione di questo ciglio però non è esattamente in corrispondenza del polo ma alquanto laterale ad esso, tantochè, mentre nelle forme accoppiate a due si possono vedere ai due estremi opposti dell' 8 le ciglia di ambedue gl' individui unitisi per l'estremità non cigliate, anche nelle forme filamentose si può spesso osservare lateralmente al filamento stesso, alternate a sinistra ed a destra, le ciglia dei diversi individui componenti.

Sporulazione. — Ad onta del lungo periodo di tempo nel quale ho potuto osservare questo microrganismo, più di un anno, mai son riuscito a rilevare in esso la presenza di spore.

Culture sui comuni substrati.

Prima di passare a descrivere i singoli caratteri culturali, premetto che l'*optimum di temperatura* per lo sviluppo di questo microrganismo si è dimostrato essere a 35°. Con maggiore lentezza ma ugualmente bene si coltiva però anche a 20°-22°. A basse temperature fino a verso i 10° il microrganismo non si sviluppa, ma riprende la sua vita allorchè riportato a temperature più alte. Verso i 45°-50° cessa pure di sviluppare e se si oltrepassano questi non riprende altrimenti lo sviluppo.

Eccezion fatta per le patate, non esistendo differenze nell'aspetto delle varie culture tanto che sian poste in termostato a 35° quanto a 20°, così, per amor di brevità, riferirò, riportandomi soltanto a culture tenute in termostato a 35°. Si comprende necessariamente che ciò non è per le culture in gelatina, di cui descrivo lo sviluppo a 20°-22°.

Culture a piatto in gelatina 20°-22°. — Dopo 48-60 ore si cominciano a vedere piccolissime colonie puntiformi biancogrigiastre che, esaminate al microscopio con ingrandimento

di $^{60}/_{1}$, appariscono a margine netto perfettamente circolare, finamente granulose con colorazione giallo-brunastra.

Dopo 5 giorni le più superficiali ed estese di esse hanno raggiunto il diametro di 1 mm. circa e tale lo mantengono anche in seguito. Macroscopicamente mostrano margini leggermente ondulati, una superficie piuttosto umida e poco sollevata, una colorazione bianca-grigiastra. Osservate al microscopio presentano forma simile a quella di una margherita con nucleo centrale e numerosi settori in cui lo sviluppo non si presenta omogeneo ma quasi a zolle. Sono facilmente distaccabili *in toto* dalla gelatina che non viene menomamente fluidificata o rammollita.

Culture per infissione in gelatina comune 20°-22°. — Dopo 24 ore si nota uno sviluppo leggerissimo sulla superficie ed un più scarso sviluppo a nastro, lungo il canale d'infissione.

Al 4° giorno lo sviluppo è notevolmente aumentato alla superficie e tanto da raggiungere un diametro di circa 2 mm. La patina superficiale, più o meno asciutta, osservata dalla parte superiore presenta un colore grigiastro, osservata nella parte inferiore ha colorito leggermente roseo. Lungo il canale d'infissione lo sviluppo è sempre nastriforme ed è molto più scarso nella parte inferiore che in alto.

Al 10° giorno lo sviluppo in superficie è aumentato e la patina ha delicato colore roseo-pesca specialmente nella parte centrale e più vecchia. All'intorno del primitivo sviluppo lungo il canale di infissione è già cominciata la formazione di numerosissime espansioni filiformi, sottilissime, grigiastre, che in corrispondenza del punto d'innesto sono più estese, tanto da formare intorno ad esso una specie di nappa o di collaretto. Numerose adunque nella parte alta, vanno gradatamente diminuendo fino quasi a scomparire nella parte inferiore del canale d'infissione. Tali espansioni filiformi aumentano sempre più ne' giorni successivi ed impartiscono un aspetto vellutato all' insieme dello sviluppo lungo il canale. La parte superiore e centrale di questo sviluppo ha pure colorito roseo-pesca, colorito che aumenta coll' invecchiare della cultura.

Culture per strisciamento in gelatina comune 20°-22°. — Dopo 24 ore sulla gelatina solidificata a becco di flauto si ha una patina poco sviluppata con superficie più o meno asciutta, di un colore grigiastro madreperlaceo.

Al 4° giorno la patina appare aumentata, a margini ondulati, con superficie granulosa poco sollevata e mediocremente umida, con tendenza nelle parti più vecchie ad un leggiero colorito roseo.

Al 10° giorno la parte mediana ossia più vecchia della cultura, ha un delicato ma ben definito colore rosa-pesca chiaro. La patina, estesasi in superficie ma pochissimo in altezza, ha margini ondulati di colorito grigiastro, margini sui quali van lateralmente formandosi delle espansioni a forma di pennello, bianche-madreperlacee. Queste espansioni, come il colorito roseo, si fanno sempre più evidenti col passare dei giorni.

Dopo 1 mese lo sviluppo su descritto, aumentato, è caratteristico.

Culture in brodo semplice 35°. — Dopo 16 ore si osserva ben sviluppata una pellicola grigiastra e resistente, aderente alle pareti del tubo, dalla quale pendono piccoli fiocchetti formati dalla pellicola stessa. Il brodo è molto leggermente intorbidato e si nota una discreta sedimentazione fine, bianchiccia.

Dopo 3 giorni la pellicola è fortemente aumentata, piuttosto spessa, resistente, aderente al tubo; i fiocchi cadono al fondo e se ne formano dei nuovi. L'intorbidamento è pure aumentato ma non è molto forte. Molto abbondante è invece la sedimentazione che ha assunto un colore roseo-pesca delicato.

Al 7° giorno la pellicola ha tendenza a cadere al fondo o è già caduta, mentre una nuova se ne riforma o se ne è riformata. L'intorbidamento va diminuendo ma il liquido diviene più scuro. La sedimentazione è aumentata molto ed il suo color rosa-pesca è molto più accentuato.

Al 10° giorno la pellicola è caduta al fondo, nè si riforma. Il liquido divenuto limpido ha assunto un color marsala scuro. Il sedimento roseo-pesca si mostra compatto ed a con-

sistenza mucillagginosa: scuotendo il tubo si inalza a colonna con alquanta difficoltà, rimanendo aderente per la parte inferiore al fondo del tubetto.

Culture per strisciamento in agar comune 35°. — Dopo 24 ore sull'agar solidificato a becco di flauto, si ha una patina estesa poco sollevata a superficie piuttosto umida e splendente, leggermente colorata in roseo. Alla superficie dell'acqua di condensazione si ha una pellicola resistente aderente al tubo. L'acqua di condensazione è leggermente torbida e nel fondo si è raccolto un abbondante deposito di un leggero colore roseo-pesca.

Al 3° giorno lo sviluppo, esteso, occupa tutta la superficie dell'agar nella parte inferiore del tubo. Il colore della patina e del sedimento, aumentato, ha acquistato un colore roseo-pesca assai più intenso. L'acqua di condensazione è schiarita. La pellicola alla superficie di questa è aumentata.

Al 7° giorno permangono i su descritti caratteri solo che intensificati, come intensificato è il color roseo-pesca del sedimento il quale ha del resto caratteri identici a quelli del sedimento verificantesi nel brodo.

Culture per infissione in agar comune 35°. — Nelle 24 ore estesa patina uniforme, sottile, bianco-grigiastra, umida, che ricopre la superficie. Lungo il canale d'innesto sviluppo nastriforme assai scarso in specie nelle parti più profonde.

Al 4° giorno aumentata la patina in superficie, patina umida, bianco-grigiastra splendente, alquanto più sollevata al punto d'ingresso del canale d'infissione ove tende al solito colore roseo-pesca. Lungo il canale d'infissione lo sviluppo è aumentato ma pur tuttavia scarso e scarsissimo addirittura nelle parti più profonde di esso.

Al 7° giorno caratteri identici sebbene intensificati. La patina superficiale tende ad assumere la consueta colorazione roseo-pesca che è più evidente e forte al punto d'innesto.

Culture su patata. — Essendovi qualche differenza fra lo sviluppo a 20°-22° e quello a 35° descriverò questi separatamente.

A 20°-22°. — Leggerissimo accenno di sviluppo al 3° giorno.

Al 5° giorno, sviluppo scarso in forma di piccole zollette umide di un leggiero colore giallo-verdastro sporco, limitato solo a qualche punto della linea di strisciamento.

Al 15° giorno, lo sviluppo si mantiene sempre scarso, sebbene un poco più esteso, e con gli stessi caratteri. Il colorito pure rimane pressochè inalterato: Occorrono dei mesi prima che questo passi al rosso-bruno.

A 35°. — Leggerissimo accenno di sviluppo al 2° giorno.

Al 4° giorno, leggiero sviluppo lungo la linea di strisciamento sotto forma di patina umida formata da piccoli mammelloni e zolle di colore debolmente verdastro sporco.

Al 7° giorno, sviluppo sempre scarso, sebbene alquanto aumentato. I caratteri sono conservati. Soltanto il colore comincia a passare al rossastro.

Al 10° giorno, sviluppo sempre scarso. Il colorito è passato prettamente al rosso-ruggine; qua e là si notano dei punti bruni alla superficie.

Al 15° giorno, sviluppo pressochè identico al precedente. Le zolle hanno assunto un colore decisamente rosso-bruno; soltanto alcune hanno una tinta meno intensa.

Tali caratteri rimangono in seguito immutati.

Culture in latte 35°. — Al 5° giorno si osserva una pellicola leggiera, biancastra, alla superficie.

Al 15° giorno si nota al fondo un deposito biancastro non molto abbondante, di consistenza mucillagginosa. In totale lo sviluppo è piuttosto scarso.

Il latte non è modificato.

Culture su siero di sangue solidificato 35°. — Nelle 24 ore su siero solidificato a becco di flauto, si forma una patina alquanto estesa, molto umida, pochissimo sollevata, a superficie liscia e margini netti.

Al 4° giorno, lo sviluppo è più esteso. Si nota una pellicola alla superficie del liquido di condensazione e la formazione al fondo di questo di un sedimento leggermente colorito in roseo-pesca; tale colore però non apparisce molto netto in causa del fondo arancione dato dal siero.

Al 7° giorno è aumentato lo sviluppo ed il deposito roseo. Niente altro di particolare si osserva.

Culture su mezzi salati.

Le culture in *brodo*, su *agar* e su *gelatina* salati, tanto a temperature di 20°-22° che di 35° per le prime e di solo 20°-22° per quest' ultima, non han rivelato alcun carattere speciale, essendosi verificati gli stessi fatti che abbiamo osservato nei respettivi terreni di cultura non salati.

Culture su mezzi glicerinati.

Le culture in brodo, agar e siero glicerinato sia a 20°-22° che a 35° hanno posto in evidenza caratteri identici a quelli testè osservati negli stessi terreni culturali semplici.

Culture su mezzi glucosati e lattosati.

Pure nelle culture di agar glucosato e lattosato tenute in termostato tanto a 20°-22° quanto a 35° non si è verificato alcun fatto differente da ciò che avviene in agar comune. Non si ha formazione alcuna di gas.

Culture su mezzi nutritivi minerali.

Liquido di Ouschinsky 35°. — Nelle 24 ore intorbidamento accentuato specialmente negli strati più superficiali e formazione di una pellicola leggiera.

Al 4° giorno l'intorbidamento è aumentato; la pellicola, molto più spessa, risale lungo le pareti del tubetto ed apparisce liscia, grigiastra, opaca con piccoli fiocchi pendenti dalla sua parte inferiore, che tendono a staccarsi e cadere al fondo dove si è formato un deposito biancastro.

Al 7° giorno, la pellicola formata come di sostanza mucillagginosa tende a cadere se pure non è già caduta e di nuovo riformata: il sedimento è aumentato, ha consistenza mucillagginosa e colore roseo molto leggiero.

Al 10° giorno, tutto il liquido, quasi schiarito, ha assunto un colore citrino, la pellicola invece un colore bianco giallastro. Il sedimento è aumentato ed ha una consistenza veramente mucosa talchè aderisce fortemente al fondo ed agitandolo si alza a colonna rimanendo inferiormente aderente al tubo.

Liquido di Nägeli II. 35°. — Nelle 24 ore intorbidamento leggerissimo.

Al 4° giorno questo è aumentato e si avverte una leggerissima pellicola biancastra nonchè pochissimo sedimento di aspetto polverulento, bianco.

Al 10° giorno questi fatti sono aumentati.

Al 15° giorno è alquanto aumentato il sedimento che assume un colore biancastro tendente al roseo; la sua consistenza è mucosa, e come nel liquido precedente scuotendolo si alza a colonna ma rimane aderente al tubo per il fondo. È alquanto aumentato l'intorbidamento ed anche la pellicola.

In complesso lo sviluppo apparisce più scarso che nel liquido di *Outschinsky*.

Credo inutile descrivere le culture tenute a 20°-22° poichè in esse si verificano gl'identici fatti sebbene in copia alquanto minore e con maggior lentezza.

Culture anaerobie.

Facendo uso del metodo del *Liborius*, ho fatto delle culture del microrganismo in questione su gelatina a 20°-22°, ma non sono riuscito mai ad avere di esso il minimo sviluppo anche dopo molti e molti giorni. Del resto ciò era da prevedersi, poichè anche nelle culture aerobie per infissione abbiamo notato che nelle parti più profonde del canale d'infissione si aveva poco o punto sviluppo. Si tratta quindi di un aerobio obbligato.

Reazioni dell'indolo e del rosso neutro.

Non si ha produzione alcuna di indolo.

Allorchè ad una cultura di qualche giorno si aggiunge l'acido solforico al 10 % per eseguire la reazione, si ha che

tutto il brodo culturale invece di mescolarsi a questo, rimane perfettamente separato dall' acido solforico. Scuotendo il tubo per provocare il mescolamento dei due liquidi, il brodo si raggruppa in modo da formare una grossa massa di aspetto gelatinoso galleggiante sul sottostante acido solforico diluito. Lo stesso fenomeno si vede accadere in grado minore anche se si aggiunge ad una cultura in brodo di qualche giorno, dell'acqua pura.

Nelle culture in agar con rosso neutro non si ottiene fluorescenza veruna.

Invece, già nelle 30 ore ne' tubi tenuti a 35°, più tardi in quelli tenuti a 20°-22°, si nota una certa decolorazione alla superficie, dove comincia lo sviluppo. Questa decolorazione aumenta progressivamente con l' aumentare dello sviluppo del microrganismo ed in pochi giorni tutto quanto l' agar ha perduto il primitivo color rosso intenso ed ha assunto una colorazione arancione. Variamente sparse in tutto il terreno di cultura, ma molto numerose, si vedono delle piccole stellette di un colore rosso identico a quello del rosso neutro le quali spiccano in modo veramente grazioso sul fondo arancione.

La ragione di un tal fatto singolare credo doverla far risalire alla forte reazione alcalina che il microrganismo produce nei mezzi di coltura. Se infatti si aggiunge un liquido alcalino al rosso neutro si vede che questo subito si decolora con formazione di un precipitato: tale precipitato, trattandosi di un mezzo solido, sarebbe in questo caso rappresentato dalle stellette di cui ho tenuto parola. Piacemi a questo proposito aggiungere che ciò mi ha indotto a studiare tale fenomeno un po' più da vicino ed entro più estesi confini, talchè mi riprometto di venire in seguito di tempo a qualche conclusione degna di nota.

Potere patogeno.

Questo microrganismo non sembra dotato di azione patogena in quanto che inoculato nella dose di c.c. 2 di brodo-

cultura delle 24 ore in cavie di circa 700 gr. di peso, queste non hanno presentato la benchè minima reazione.

* * *

Adunque, sebbene in particolare i caratteri morfologici e culturali di questo microrganismo niente abbiano mostrato di veramente speciale, pure, presi tutti insieme, non mi son sembrati corrispondere a quelli di alcuno degli altri microrganismi finora descritti.

Avendo infatti consultato i principali e più completi trattati di batteriologia come quelli del *Macè*, del *Cornil* e *Babes*, del *Mez*, del *Migula* ecc. nell'intento di identificare una tal forma, non mi è stato possibile trovare in essi un microrganismo che offrisse caratteri identici a quelli da me qui descritti. E tanto meno ho potuto trovarlo in quella parte del trattato del *Migula* (System der Bakterien) in cui si parla del genere *pseudomonas*, genere a cui questo microrganismo deve indubbiamente essere ascritto per avere una forma allungata con un ciglio polare. Crederei dunque opportuno ritenerlo appunto come una *pseudomonas* e precisarlo col nome di *pseudomonas porrettana*, dal luogo in cui è stato isolato e quindi per la prima volta descritto.

Resta adesso a vedersi se questa forma di *pseudomonas* sia proprio quella cui si deve far risalire l'origine della sostanza gelatinosa formantesi nelle Terme di Porretta e più specialmente negli stabilimenti del Leone e del Bovi, non intendendo io, come ho già dichiarato in principio, occuparmi qui degli stabilimenti Donzelle e Marte ove abbiam riscontrato un batterio capsulato che non ho ancora potuto studiare.

Dico subito che su tale punto non mi è possibile dare una affermazione assoluta non essendo riuscito a riprodurre sperimentalmente nell'acqua dei suddetti stabilimenti portata in

laboratorio e seminata di *pseudomonas porrettana*, la gelatina in parola. Ciò che ho potuto in essa riprodurre è soltanto una pellicola bastantemente sviluppata che ottenni aggiungendo qualche goccia di una brodo-cultura alle acque del Leone e del Bovi precedentemente sterilizzate. Questa pellicola che aderiva alla parete del matraccio; che, con l'aumentare dello sviluppo, si formava sulle pareti e sul fondo di esso; e che era di un colore simile a quello della gelatina, non aveva però mai di questa la consistenza e lo spessore, sebbene anche al microscopio sembrasse avere un aspetto consimile.

Debbo a tal proposito però notare un fatto importante e cioè che, se non ho ottenuto una simile sostanza gelatinosa dall'acqua del Leone e del Bovi aggiunte di *pseudomonas porrettana*, non la ho mai neppur veduta formarsi spontaneamente nelle stesse acque non sterilizzate allorchè venivano tolte dal loro luogo naturale, trasportate in laboratorio e tenute sia in recipienti aperti o chiusi, sia a temperatura ambiente o in termostato a 20°-22° e 35°. E non solo questo, ma neppure gettando in esse qualche pezzetto della zooglea, tolta allora dai bagni, son riuscito a veder prodursi una tale formazione gelatinosa o almeno a notare un accrescimento della zooglea stessa.

Risulta da tutto ciò, che sfuggono fino adesso all'osservazione, delle condizioni importanti e necessarie per la formazione e per lo sviluppo della sostanza gelatinosa, condizioni che vengono a mancare quando si toglie l'acqua dal suo luogo di origine e che perciò impediscono in laboratorio il ripetersi di un fatto naturale.

Nè credo d'altra parte che molto facile sia il trovare queste condizioni tanto più che l'acqua da giorni stagnante all'aperto in tinozze od altro in cui sgorga, non può differire nel suo contenuto salino e gassoso dall'acqua stessa raccolta in recipienti diversi e portata altrove ma tenuta in condizioni di aereazione e temperatura pressochè identiche. Le cause quindi vanno ricercate con tutta probabilità al di fuori dei componenti normali dell'acqua, ciò che è appoggiato anche

dal fatto che molti tentativi da me eseguiti in rapporto a detti componenti sono riusciti perfettamente vani.

In ogni modo se, senza aver ottenuto dalla *pseudomonas porrettana* la riproduzione di una zooglea perfettamente identica a quella formante la gelatina suddetta, non si può positivamente far risalire ad essa l'origine di questa, pure mi sembra che neppure sia dato escluderlo dal momento che tale gelatina perde la proprietà di riprodursi nell'acqua stessa in cui ordinariamente nasce, allorchè quest'ultima viene tolta dalle sue naturali condizioni.

Chè se invece, ammettendo trattarsi di un microrganismo suscettibile di sviluppo ne' mezzi culturali comuni (ciò che invero non è dimostrato) si pensa: alla forma simile che microscopicamente sembrano avere la *pseudomonas porrettana* ed il microrganismo costituente la gelatina del Leone e del Bovi; che da ripetute seminagioni di questa si ottengono in copia molto maggiore di tutte le altre, colonie di *pseudomonas porrettana;* che questa come i microrganismi della gelatina studiata non resistono alle colorazioni del *Gram*, del *Claudius* e dello *Ziehl* mentre si mostrano ugualmente bene colorabili per gli altri metodi di colorazione; ed infine alla sostanza mucillaginosa che la *pseudomonas porrettana* forma in quasi tutti i terreni nutritivi, nonchè alla pellicola spessa che produce nell'acqua del Leone e del Bovi; mi sembra che non solo non si possa escludere la *pseudomonas porrettana* come causa della sostanza gelatinosa, volgarmente detta *albumina*, che si riscontra nelle acque stagnanti degli stabilimenti del Leone e del Bovi, ma mi sembra invece che non sarebbe del tutto azzardato il pensare come, sotto determinate condizioni che per il momento ci sfuggono, possa la *pseudomonas porrettana* essere il vero agente di essa.

Altri studi su questo microrganismo e sulla sostanza gelatinosa in parola, nonchè studi nuovi sulla forma capsulata che ho riscontrato nella gelatina degli stabilimenti Donzelle e Marte spero potranno portare miglior luce sull'argomento.

Ho voluto frattanto render noto come di origine prettamente batterica debba ritenersi la sostanza fin qui indeter-

minata che nelle Terme di Porretta passa sotto il nome generico di *albumina* e come da essa io abbia isolato in gran copia un microrganismo non ancora descritto, cui ho dato la denominazione di *pseudomonas porrettana.*

Febbraio 1905.

Descrizione delle figure.

FIGURA 1. — Sostanza gelatinosa volgarmente detta « albumina » tolta dall'acqua stagnante dello Stabilimento *Donzelle*. Ing. $^{1200}/_{1}$. Imm. omog. 2 mm. Zeiss. Ocul. proiez. 4.

FIGURA 2. — Idem. idem. dello Stabilimento *Leone*. Ing. $^{1200}/_{1}$ c. s.

FIGURA 3. — Pseudomonas Porrettana. Da cultura in agar di 24 ore; colorazione con fucsina carbolica diluita. Ing. $^{1200}/_{1}$ c. s.

FIGURE 4 e 4*a*. — Pseudomonas Porrettana. Da cultura c. s.; colorazione delle ciglia secondo De Rossi. Ing. $^{1200}/_{1}$ c. s.

FIGURA 5. — Pseudomonas Porrettana. Colonia superficiale e profonda su gelatina in piastra di 10 giorni. Ing. $^{19}/_{1}$. Ob. 35 mm. Zeiss. senza ocul.

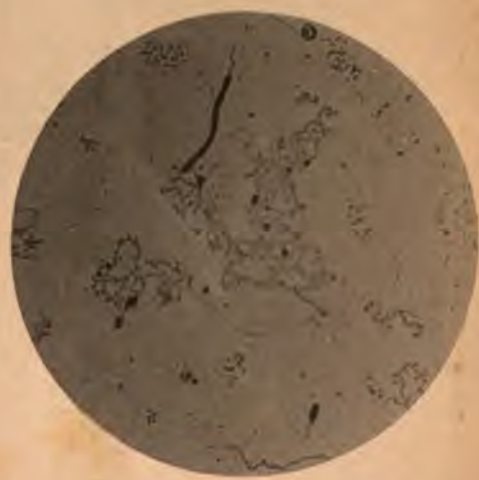
FIGURA 6. — Pseudomonas Porrettana. Cultura su gelatina per strisciamento dopo 15 giorni.

a Sperimentale – Archivio di Biologia normale e patologica. Anno 59°-fasc. 2°

2

6

5



4

rsini dott. A. – *Sulla vera natura della così detta « albumina » delle acque termali della Porretta. – Di un microrganismo non ancora descritto, da quella isolato.*

nf. G. Roster, fot. Stab. Fotomeccanico e Fotochimico – Firenze

[Dall' istututo di Igiene della R. Università di Torino
diretto dal Prof. L. Pagliani].

INTORNO
ALLA IMMUNIZZAZIONE ATTIVA DELL'UOMO CONTRO IL COLERA MEDIANTE PRODOTTI DI AUTOLISI DEL VIBRIONE COLERIGENO ED INTORNO ALLA NATURA DI QUESTI PRODOTTI D'AUTOLISI.

Dott. E. BERTARELLI, assistente e libero docente.

È noto che *Neisser* e *Shiga* (1) han proposto nel 1903, di impiegare nell'immunizzazione attiva contro alcuni germi infettivi, i prodotti di *autolisi* dei germi stessi, prodotti ai quali essi hanno voluto attribuire il significato di *recettori liberati dal corpo batterico*, in omaggio alle dottrine immunitarie, interpretate nel senso di *Ehrlich*.

Successivamente *Shiga* e *Lipstein* (2) tentavano di applicare il metodo alla immunizzazione attiva dell'uomo contro il tifo, e poco dopo io (3) tentavo su me stesso la immunizzazione attiva contro il colera. Altrove ho dato notizia in una breve nota dei risultati ottenuti e che qui riassumo assai brevemente.

Il 1° aprile 1904 inoculavo a me stesso, cmc. 0,2 di prodotti autolitici del vibrione colerigeno: successivamente il 6 aprile 0,4 cmc., il 12 aprile 1 cm. e il 18 aprile ancora 2 cmc.

Un salasso praticato il 1° maggio dimostrava che il mio sangue possedeva un potere agglutinante di 1 : 40, ed un discreto potere battericida.

Prima dell'inoculazione, dall'esame fatto per controllo, risultava che il potere agglutinante era negativo, ed il titolo battericida del siero assai poco elevato.

(1) Neisser e Shiga, Deut. mediz. Wochenschrift n. 4, 1903.
(2) K. Shiga, Berlin. klin. Wochenschrift n. 4, 1904.
(3) E. Bertarelli, Deut. mediz Wochenschrift n. 33, 1904.

Contemporaneamente istituivo delle ricerche sui conigli, le quali confermavano che i prodotti di autolisi possono determinare nell'animale trattato, la formazione di notevoli quantità di agglutinine, di sostanze battericide e di anticorpi, dimostrabili col metodo dell'assorbimento specifico di *Bordet* e *Gengou*.

Basti qui ricordare che dopo l'inoculazione di qualche centimetro cubico di prodotti autolitici, uno dei conigli presentava un potere agglutinante, rispetto al colera, di 1 : 160, e l'altro coniglio di 1 : 250.

Ho continuato le ricerche in questo campo, sebbene contro il metodo della vaccinazione mediante i recettori liberi, non siano mancate delle critiche vivaci. Si è infatti accusato il metodo stesso di non spiegare il meccanesimo di immunizzazione, mentre per altro lato esso complica inutilmente la tecnica delle vaccinazioni, senza arrecare utili notevoli.

Ora per chi considera senza preconcetti il metodo di *Shiga*, esso presenta alcuni lati, che possono raccomandarlo; mentre sotto altri rapporti, il metodo stesso aumenta gli abituali inconvenienti delle vaccinazioni antitifiche e anticoleriche.

Un primo vantaggio che si ha nella immunizzazione coi prodotti autolitici, è quello di usare solamente dei materiali passati alla candela, controllabili quindi senza difficoltà. In secondo luogo, si può credere che un vantaggio deriverà dal non impiegare nelle inoculazioni tutto il corpo batterico, contenente senza alcun dubbio, delle parti non vaccinanti, e forse non prive di azione nociva sull'organismo.

Per contro uno svantaggio innegabile è costituito dal fatto, che per ottenere l'innalzamento anche mediocre, del potere agglutinante, si richiedono varie successive inoculazioni di quantità tutt'altro che piccole di materiale; il quale materiale poi non è di rapida preparazione.

Ad ogni modo la proposta del metodo stesso può essere stata non inutile, sovratutto in quanto indirizza alla pratica di una vaccinazione con materiali fissi, chimicamente determinabili, e meglio conservabili delle comuni colture vaccinanti.

Nè voglio qui dimenticare che i prodotti di autolisi del

tifo e del colera, ottenuti con un metodo alquanto diverso da quello adoperato da *Shiga*, hanno dato in mano a taluni autori, risultati veramente notevoli. Specialmente la pubblicazione recente di *Brieger* e *M. Mayer* (1) ha dimostrato come gli autolisati in acqua distillata del tifo e del colera, possono determinare formazione di agglutinina e di sostanze battericide in altissimo grado. A giudicare anzi dai dati dello studio riferito, non v'ha dubbio che le risultanze sperimentali dimostrano come il metodo di *Brieger* e *Mayer* assai meglio si presti ad ottenere materiali attivi.

Per questo, riporto qui poche ricerche dirette a dilucidare talune quistioni, che alla immunizzazione coi prodotti di autolisi si collegano.

Una delle prime quistioni da risolvere per giudicare del valore pratico di questi metodi di vaccinazione, è quello della durata dell'immunità conferita.

Per quanto riguarda l'immunizzazione contro il colera, è facilmente comprensibile come ci si debba accontentare dei dati dell'agglutinazione e della battericidia, per trarre un qualsiasi giudizio, intorno al grado di intensità della reazione immunitaria.

Io ho fatto alcune prove agglutinanti col mio siero e col siero di uno dei conigli immunizzati contro il vibrione colerigeno, ed ecco i dati ottenuti.

Su me stesso:

Dal 1° al 18 aprile era stato immunizzato con 3,6 cmc. di prodotti autolitici.

Al 1° maggio il potere agglutinante era di 1:40; al 16 agosto 1:25; al 4 dicembre 1:20.

Quindi anche dopo sei mesi il titolo agglutinante era assai più elevato del siero normale.

In uno dei due conigli immunizzati (coniglio N) i valori riscontrati furono i seguenti:

---

(1) Brieger H. e M. Mayer, Deut. med. Wochenschrift, n. 27, 1904. In questa pubblicazione sono indicate anche le citazioni bibliografiche dei lavori precedenti di *Brieger* e *Schültze*, di *Brieger* e *Mayer*, di *Mayer*, di *Conradi* e di altri autori, sull'argomento.

Il coniglio era stato immunizzato in aprile con 5 cmc. di prodotti autolitici. Il titolo battericida del siero attivo, dopo l'immunizzazione, corrispondeva a questo valore massimo: il siero all'1:5 anche dopo 24 ore di stufa uccideva i vibrioni innestati (vibrioni innestati circa 600). L'agglutinazione al 14 aprile si aveva all'1:250.

Si fecero nei mesi successivi diverse prove di agglutinazione, con questi risultati:

3 giugno. ...	agglutinazione	1:120
10 agosto....	»	1:90
5 ottobre ...	»	1:40
5 dicembre...	»	1:25

Per la battericidia si fece una sola prova il 5 dicembre con questo resultato:

Siero attivo

Diluzione del siero	1	1:2	1:5	1:20
Colonie subito.....	2100	1450	2000	870
» dopo 3 ore.....	0	0	10	200
» » 6 ore.....	0	0	450	∞
» » 24 ore.....	0	0	∞	∞

L'immunizzazione nel coniglio si era quindi mantenuta discretamente, anche dopo 6 mesi, giudicando almeno dal potere agglutinante e dalla battericidia.

Sovratutto la discesa del potere agglutinante era stata assai lenta, e meno sensibile di quanto talora accada nelle immunizzazioni fatte con materiale batterico, non trattato con speciali procedimenti.

Come nella mia prima comunicazione avevo detto, era utile tentare la preparazione di un materiale concentrato, il quale rappresentasse in poco volume le sostanze ottenute da notevoli quantità di prodotti autolitici.

Qualche cosa di simile ha fatto anche *Wassermann* [1] qualche mese addietro, sebbene le indicazioni che si trovano nel suo scritto siano così sommarie, che non è facile rendersi ragione del risultato da lui ottenuto.

Ecco come ho proceduto. Anzitutto mi sono servito del bacillo tifoso, che coltivavo in bottiglie di sezione rettangolare (e quindi a faccie appiattite), le quali si prestano assai

[1] Wassermann, Festschrift zum 60en Geburtstage Kochs, Jena, 1904.

bene per l'economia dello spazio nelle stufe. Si avevano per tal modo ampie superfici di coltura.

Queste bottiglie venivano sterilizzate, si versava in esse l'agar fuso in quantità necessaria e dopo sterilizzazione e solidificazione del terreno, si infettavano servendosi di dense sospensioni in brodo di bacillo tifoso. Si lasciavano i recipienti per 24-28 ore a 37°, indi si versava con cura di asepsi, una adatta quantità di soluto fisiologico nei recipienti, e si sbatteva il liquido versato, in modo da emulsionare la patina, e si raccoglievano assieme, da tutti i recipienti, le emulsioni. Si uccidevano i germi dell'emulsione a bagno-maria a 60°, e poscia si lasciavano a 37° per 2–3 giorni, filtrando successivamente per candela.

Il liquido ottenuto ho ridotto anzitutto a volume minore a bagno-maria, a 60°, ed ho essicato, poi, in essicatore a vuoto su cloruro di calcio. Ho dovuto ridurre il volume del materiale servendomi del lieve riscaldamento a 60°, sovratutto perchè mancavo di un *Vacuum-apparat*, adatto per un più rapido essicamento a temperature ambienti.

Alla fine della lunga operazione ottenevo piccole quantità di un materiale secco e pulverulento, molto ricco di cloruro sodico, di color giallastro, che poi veniva pesato alla bilancia. Lo raccolsi, dializzai in dializzatore cilindrico di cellulosa, per 24 ore a temperatura bassa, indi inoculai ad un coniglio una quantità del materiale dializzato corrispondente a gr. 0,0005 della sostanza secca ottenuta (dedotto il ClNa della soluzione).

Dopo otto giorni salassai il coniglio e si trovò il potere agglutinante corrispondente a 1: 40.

Ad un altro coniglio inoculai in gr. 0,002: sei giorni dopo fu salassato, e il potere agglutinante risultò uguale a 1: 60.

Si noti che approssimativamente 1 milligrammo di sostanza secca corrisponde ad un materiale essicante di almeno 10 agar-colture, dedotto ben inteso il cloruro sodico contenuto nella soluzione impiegata per preparare i prodotti di autolisi.

Quindi le poche prove stabilite permettono senz'altro di concludere: che coi prodotti autolitici essicati, è possibile ottenere nel coniglio un certo potere agglutinante.

Ma il rendimento in agglutinine è molto scarso se si tien conto della quantità enorme di colture, impiegate per la preparazione del materiale immunizzante.

Un tal metodo, quindi, si presenta poco pratico e punto economico: inconveniente che in minor grado, sta anche per i prodotti autolitici ottenuti direttamente in soluzione e in sospensione.

Come già ho detto, i prodotti da me ottenuti si son mostrati infinitamente meno attivi di quelli ottenuti col metodo di autolisi di *Brieger* e *Mayer*. Le colture da me impiegate erano per vero poco attive: ma avevano dimostrato, però, all'inoculazione diretta, di possedere un alto valore agglutinogeno.

Una seconda questione che meritava d'essere risolta, era quella della natura di tali prodotti autolitici.

Che cosa sono questi prodotti di autolisi, ai quali *Shiga* attribuisce il significato di recettori liberi?

Premetto che alcune ricerche istituite da me col bacillo dissenterico di *Shiga*, ed altre che feci fare al Dr. *Cler* con alcuni cocchi indubbiamente immobili e privi di ciglia, permettono di affermar senz'altro che in grado diverso anche i prodotti autolitici di tali germi sono capaci di dare negli animali trattati agglutinine ed anticorpi.

Se quindi è possibile che si verifichi quanto *Gino De-Rossi* (1) ha visto pei filtrati contenenti frammenti di ciglia, che cioè, essi posseggono proprietà immunizzanti, d'altro lato non si deve escludere che anche senza presenza di frammenti di ciglia (come appunto accade pei germi acigliati), si abbiano prodotti autolitici immunizzanti. Del resto, filtrando per candela *Chamberland F.* i materiali autolitici del tifo, a me non è riuscito di dimostrare con qualsiasi metodo di colorazione, frammenti di ciglia; il che però non esclude naturalmente che, materiali provenienti anche dagli edifici molecolari delle ciglia, potessero trovarsi nel liquido.

La determinazione chimica di questi materiali non è facile, specialmente a cagione dell'esiguità della sostanza che si

(1) G. De Rossi, Centralblatt für Bakteriol., I Abt., V. 87.

può raccogliere sui filtri, anche usando enormi quantità di coltura.

Ho quindi adottato una via un po' diversa da quella che si presenta come la più semplice e naturale, per stabilire sovratutto che cosa si riesce a precipitare dal materiale liquido di autolisi, con precipitazioni frazionate o con adatte saturazioni, impiegando materiali diversi.

Procedevo in tal modo: ottenuto il liquido filtrato (le patine, impiegate, erano in questo caso raccolte direttamente con una spatola, dalle boccie di coltura, per evitare che passassero nel liquido materiali organici solubili del terreno colturale), dividevo in tre parti: una parte era ridotta di volume, indi se ne distruggeva la sostanza organica con acido solforico puro e se ne determinava l'azoto col metodo di *Kiehldal:* ottenevo così *l'azoto totale* del liquido autolitico.

Una seconda parte era saturata con solfato magnesiaco, lasciato a 30° per 24 ore, indi a 15°, e filtrato su filtrino lavato e essicato privo di azoto. Il filtrato era lavato bene e poi essicato; indi filtro e materiale rimasto sovra esso, si trattavano col metodo di *Kiehldal*: ottenevo così le frazioni proteiche precipitabili a saturazione completa di solfato magnesiaco, espresso in azoto.

Una terza parte era saturata a metà con solfato ammonico, indi filtrata. Il liquido filtrato si saturava con altro solfato ammonico: si filtrava e si lavava. Filtro e materiale rimasto sul filtro si spappolavano in mortaio sino a farne una emulsione omogenea; e si dializzava su cloroformio in dializzatore cilindrico di cellulosa per un tempo vario. Non riusciva però di allontanare tutta l'ammoniaca combinata, la quale, quindi, avrebbe alterato le risultanze per ciò che riguarda la frazione proteica precipitabile con saturazione di solfato ammonico, dopo avere allontanato le sostanze proteiche, precipitabili a 1[2 saturazione (globulina, euglobulina ecc). Per questo dopo 40-48 ore di dialisi a temperatura bassa, il materiale si divideva in due parti uguali. Di una si distillava l'ammoniaca, spostando questa dai suoi sali, con soda: si otteneva così il quantitativo di NH^3 e quindi di N, attri-

buibile ai sali di ammonio rimasti ancora nel materiale che dializzava. L'altra parte invece si trattava col metodo di *Kiehldal*, e all'azoto determinato nella distillazione si sottraeva quello appartenente ai sali di ammonio rimasti nel materiale dializzato. Si aveva così per ultimo valore, l'azoto delle sostanze proteiche precipitate con saturazione completa di solfato ammonico, previo allontanamento delle frazioni globuliniche.

Come si vede non solo la determinazione era molto esatta, ma risparmiava di dover raccogliere dal filtro un materiale così scarso e alterabile, da rendere difficile il processo diretto abituale, per pesata.

Ecco alcune cifre delle determinazioni eseguite:

Prodotti autolitici del bacillo tifoso.

I^a Determinazione. — *a*) Azoto totale di 100 cmc. di prodotti autolitici N = gr. 0,00505; *b*) Azoto della frazione proteica precipitabile con solfato magnesiaco 100 cmc. N = gr. 0,0042; *c*) Azoto della frazione proteica precipitabile con solfato ammoniaco dedotta la frazione precipitabile a $^1/_2$ saturazione N = gr. 0,0015.

II^a Determinazione. — *a*) Azoto totale di 100 cmc. di prodotti autolitici N = gr. 0,00645; *b*) Azoto della frazione proteica precipitabile con solfato magnesiaco 100 cmc. N = gr. 0,00420; *c*) Azoto della frazione proteica precipitabile con solfato ammoniaco dedotta la frazione precipitabile a $^1/_2$ saturazione N = gr. 0,0019.

III^a Determinazione. — *a*) Azoto totale di 100 cmc. di prodotti autolitici N = gr. 0,01036; *b*) Azoto della frazione proteica precipitabile con solfato magnesiaco 100 cmc. N = gr. 0,00750; *c*) Azoto della frazione proteica precipitabile con solfato ammonniaco dedotta la frazione precipitabile a $^1/_2$ saturazione N = gr. 0,00190.

IV^a Determinazione. — *a*) Azoto totale di cmc. 100 di prodotti autolitici N = gr. 0,01140; *b*) Azoto della frazione proteica precipitabile con solfato magnesiaco 100 cmc. N = gr. 0,00600; *c*) Azoto della frazione proteica precipitabile con solfato am-

moniaco dedotta la frazione precipitabile a $^1/_2$ saturazione N = gr. 0.00500.

Non occorre dire che le cifre di queste determinazioni interessano pei rapporti tra loro, e non per i valori assoluti dell' N contenuto nei prodotti autolitici. Così pure non occorre aggiungere che esistono nella 1ª determinazione ed in minor grado anche nelle altre, delle sconcordanze numeriche (l' N totale delle I deter. è minore degli N parziali) comprensibili con errori tollerabili di analisi.

L' esame comparativo dei dati dice che la *massima quantità di sostanze proteiche presenti nei liquidi autolitici, è rappresentata dalle frazioni proteiche precipitabili con solfato di magnesio.*

Per vero esistono delle differenze sensibili tra determinazione e determinazione, ma la resultante è che sempre predomina questa frazione proteica, la quale arriva spesso a rappresentare gli 8–9 decimi da tutto il materiale proteico.

Che cosa sono queste sostanze? Sono esse globuline (ed intendo con questo nome tutte le frazioni globuliniche, euglobuliniche ecc.) o sono composti appartenenti al gruppo dei proteidi?

Non è mia intenzione risolvere coi sussidi della chimica biologica un quesito, che presenta del resto un mediocre interesse pratico.

Le poche prove fatte han dimostrato che la frazione di sostanze proteiche precipitate con solfato magnesiaco, è in buona parte solubile in cloruro sodico al 3 %, ma che però le sostanze medesime riprecipitano durante la dialisi. La ricerca del fosforo, fatta col molibdato, dimostrò ancora che tali materiali sono molto ricchi di fosforo. Le prove confronto fatte con globuline del siero han dimostrato differenze enormi tra il contenuto in fosforo dei due prodotti.

Quindi è molto probabile che la massima parte delle sostanze azotate dei materiali autolitici, rappresenti non delle globuline, ma dei proteidi e probabilmente delle nucleine. Le nucleine quindi, in buona parte almeno, costituirebbero i materiali autolizzati.

* * *

Le conclusioni che da tutto questo si possono trarre dicono:

1° Il metodo di immunizzazione coi prodotti autolitici proposto da *Shiga*, determina anche pel colera, nell'uomo e negli animali, la comparsa di agglutinine e di sostanze battericide.

Perchè il valore agglutinante sia appena discreto occorrono però notevoli quantità di materiale inoculato. Sotto questo rapporto quindi i risultati non paiono comparabili con quelli ottenuti da *Brieger* e *Mayer*, usando autolizzati preparati in modo alquanto diverso.

2° La durata di questa immunizzazione è notevole e paragonabile a quella che si ha cogli altri sistemi di immunizzazioni attive.

3° Si possono ottenere i prodotti autolitici immunizzanti allo stato secco, ed essi dimostrano ancora un discreto potere immunizzante.

Ma tale metodo è costoso, esige enormi quantità di materiale e quindi non si presenta come un metodo pratico. Sotto questo rapporto del resto, il metodo di *Shiga* non ha punto i vantaggi degli altri processi: però il suo impiego dà garanzia di un materiale sterile e privo di porzioni probabilmente inutili, se non dannose, dei componenti il corpo batterico.

4° Si possono avere prodotti immunizzanti autolitici anche con germi acigliati: le ciglia quindi possono aver parte nei prodotti autolitici, ma non ne sono costituenti necessari.

5° Il materiale autolitico, del bacillo tifoso, è costituito da sostanze azotate in buona parte precibitabili con saturazione di solfato magnesiaco, e con abbondante contenuto in fosforo: con ogni verosimiglianza, quindi, buona parte di tale materiale autolitico, è costituito da sostanze proteiche del gruppo delle nucleine.

Relazione della Commissione

PEL

CONCORSO AL PREMIO BUFALINI

La Commissione esaminatrice per il concorso al premio Bufalini scaduto il 31 ottobre 1904, formata dal Prof. Grocco (Presidente), dal Senatore Prof. Cantoni e dai Professori Tocco, Fano e Piccini, elesse quest'ultimo a Segretario-relatore e quindi procedette all'apprezzamento e alla discussione dei lavori presentati dai tre concorrenti, incominciando da quello contrassegnato dal motto « *Experientia nos docet* ».

Essa trova questo lavoro, prescindendo dagli errori di cui abbonda, affatto insufficiente per contenuto e per forma sì da reputare inutile qualsiasi discussione in proposito, e tiene anzi a significare la sua meraviglia che con uno scritto così scipito e scorretto, donde emerge, fra le altre, la più ingenua ignoranza dei primi rudimenti della lingua latina, qualcuno abbia ardito concorrere ad un premio cospicuo per valore, destinato a chi dia prova di alta cultura scientifica.

Per quanto concerne il lavoro che porta il motto « *Monterotondo* », la Commissione opina che poteva senz'altro essere escluso dal giudizio perchè in esso viene citata un'opera a stampa dell'autore in forma tale che facile compito sarebbe stato il rintracciarne il nome. Non ostante questa indiretta e forse non avvertita violazione delle prescrizioni testamentarie che servono di norma per il conferimento del premio Bufalini, la Commissione ha creduto esprimere in merito il suo giudizio. L'autore del lavoro « *Monterotondo* » ha avuto tutte le buone intenzioni di svolgere il tema proposto e si è attenuto fedelmente all'enunciato; però, mentre incorre in non poche e non lievi mende e si perde in enunciati vaghi e confusi, si dà a divedere poco familiare colla filosofia e soprattutto colla psicologia. Superficiale nelle sue cognizioni e talora deficiente per esempio nella storia dell'antica filosofia, tutto, può dirsi, prende in prestito dal Comte e si agita senza tregua e spesso senza risultato fra i due termini *ambiente* ed *ereditarietà*, coi quali crede potere ogni cosa spiegare. La Commissione non può giudicare favorevolmente questo lavoro, sebbene non privo di pregevoli osservazioni perchè, nel suo insieme, non denota elevatezza di pensiero e di cultura, e non porta quindi un serio contributo, e anche perchè ritiene che a trattare simili argomenti si richieda una forma più corretta e meno sciatta di quella piaciuta all'autore.

La Commissione riscontra nel lavoro segnato col motto: « *Prima morte che stanchezza* », vastità di cognizioni, precisione di linguaggio, critica serena e sicura. Nella parte generale corrispondente al primo comma del tema proposto, l'autore fa mostra di grande chiarezza di concetti, di criteri sicuri nel giudicare dei varî ordini di cognizioni rispetto ai loro metodi, conoscenza dell'indole delle varie scienze e dei loro rapporti. Apprezza altamente il metodo sperimentale, ma ne sente anche i limiti: si dà a divedere profondo nelle scienze fisiche e biologiche, ma anche buon conoscitore della natura delle scienze morali e del metodo che loro occorre.

Nella parte speciale corrispondente al secondo comma del tema proposto, l'Autore espone prima i risultati che il metodo sperimentale ha fornito nelle scienze fisico-chimiche per passare poi alle applicazioni felicissime che di essi sono state fatte alle scienze biologiche. E queste due parti sono trattate minutamente e con singolare competenza, s'integrano l'una l'altra e costituiscono uno dei più bei monumenti dell'attuale indirizzo scientifico della biologia. Nel suo insieme questo lavoro poderoso, scritto con proprietà di lingua, con efficacia e lucidezza di stile, addimostra vasta e soda cultura, ingegno equilibrato, squisito sentimento di modernità: e la Commissione lo giudica favorevolmente, quantunque non compiuto in ogni sua parte, quantunque non formi forse un tutto organico, ma una serie di pregevoli monografie, talvolta legate fra loro con un filo così sottile da riescire invisibile.

La Commissione ha proceduto quindi secondo le norme testamentarie alle votazioni segrete come risulta dal verbale della seduta 29 Marzo 1905: e il giorno dopo (30 Marzo) ha proceduto alla pubblica e solenne apertura dei pieghi (buste) dai quali risultarono escluse ad unanimità con 5 « no » le memorie portanti i motti « *Experientia nos docet* » e « *Monterotondo* », e accolta invece con 5 « sì » e quindi proposta esclusivamente per il premio totale quella che porta il motto « *Prima morte che stanchezza* ».

Il Presidente apre allora la scheda corrispondente al motto « *Prima morte che stanchezza* » e vi legge il nome del Dott. Filippo Bottazzi professore di Fisiologia all'Università di Napoli.

Il Presidente proclama il prof. Filippo Bottazzi vincitore del concorso e gli attribuisce il premio intero di lire seimila (L. 6000).

Firmati: PIETRO GROCCO, *Presidente.*
CARLO CANTONI.
GIULIO FANO.
FELICE TOCCO.
AUGUSTO PICCINI, *Segretario relatore.*

DOMENICO CESARE BARTOLINI, *Responsabile.*

[Dall'Istituto di Patologia e Clinica Medica
dell'Università di Camerino].

QUADRO CLINICO DI SIRINGOMIELIA. STUDIO ISTOLOGICO DI MUSCOLO ATROFICO.

(Con una tavola).

Prof. R. SILVESTRINI

Il caso clinico che riferisco qui mi è sembrato degno di un breve commento così per la sindrome sintomatica come per le alterazioni ritrovate in un pezzetto di muscolo estirpato.

N. N. da Acquacanina, d'anni 46, celibe, carrettiere, veduto da me all'Ambulatorio e consigliato ad entrare in Clinica, vi viene ammesso la sera del 10 marzo 1904.

Niente di notevole nel gentilizio. Il paziente è stato sempre bene nell'infanzia e nella prima giovinezza. A circa vent'anni ebbe lunga infezione malarica. Fino da 21 anno si accorse di non camminare più liberamente come prima, ma potendo pur sempre continuare il suo mestiere senza grave molestia, non cercò di curarsi. Da quel tempo cominciò ad accorgersi che le gambe gli si andavano assottigliando, mentre le coscie si mantenevano nutrite e robuste.

Diversi anni or sono si fece asportare la falangetta dell'alluce sinistro per una piaga che, situata al polpastrello del dito, da quasi un anno lo tormentava ed era ribelle ad ogni cura. Da diversi mesi gli è comparsa una piaga consimile meno profonda all'alluce destro, piaga che non ha tendenza a chiudersi.

Cinque mesi or sono ha avuto da un mulo un calcio al ginocchio destro: dopo il trauma, l'incesso è peggiorato assai ed è comparso un tremore agli arti inferiori, che si risveglia vivacissimo per l'impressione del freddo.

E soltanto per questo fatto nuovo il paziente si è deciso a lasciare per qualche giorno la sua vita nomade, venendo in questa Clinica.

Il paziente assicura di non aver mai avuto malattie veneree, di non essere dedito a bere, e di esser moderato fumatore.

Nulla di speciale presenta all'esame del cranio: non ha asimmetrie facciali; nel campo dell'orbicolare delle labbra e nella lingua sporta in

fuori si veggono contrazioni fibrillari. Esiste manifesto bilateralmente il nistagmo. La loquela non è perfetta: quando si ordina al malato di pronunziare rapidamente parole difficili, inverte o raddoppia qualche sillaba; ha tendenza a pronunziar le parole con una certa lentezza. In-

telligenza naturalmente non molto elevata, ma perfettamente lucida. Sensi specifici integri.

Nessun rilievo di qualche importanza all'esame del collo, del torace. Visceri addominali nei limiti fisiologici: la defecazione, la mizione si compiono normalmente. L'esame della spina dorsale non fa rilevare deviazione, nè prominenza di qualche apofisi spinosa, nè punti dolorosi alla pressione.

Arti superiori normali per forma e per posizione: liberi i movimenti attivi e passivi: esagerati i riflessi tendinei. Nei movimenti fatti eseguire con un dato scopo appare all'arto superiore sinistro un lieve tremore intenzionale.

Esaminando gli arti inferiori emerge subito una enorme sproporzione fra coscia e gamba: l'atrofia della muscolatura delle gambe e dei piedi è molto accentuata. L'arto inferiore ha assunto, a male agguagliare, l'aspetto di *zampa d'uccello.*

L'alluce sinistro appare mutilato della falangetta; sul polpastrello dell'alluce destro esiste una ulcerazione rotondeggiante.

Son possibili i movimenti di flessione e di estensione della gamba sulla coscia; non così quelli del piede sulla gamba e delle dita del piede proprio per la grande atrofia muscolare. Non esistono contratture. Manca il clono del piede. Ricercando il riflesso patellare, si provocano sussulti muscolari in tutto l'arto, che si estendono anche all'altro, derivandone una vera trepidazione spinale. Questa stessa trepidazione appare talvolta soltanto per l'impressione del freddo, quando si espongono gli arti inferiori nudi al contatto dell'aria.

Se si palpa la cute in corrispondenza della coscia, si ha sensazione di caldo; invece la cute in corrispondenza delle gambe è sempre fredda.

Mettendo il paziente in piedi e facendo la ricerca del sintoma del *Romberg*, si ha resultato negativo. L'andatura del malato è molto singolare. Non essendo possibili movimenti del piede sulla gamba, ed il piede sollevato da terra avendo tendenza ad estendersi per il proprio peso sulla gamba stessa, il paziente è costretto a fletter molto la coscia sul bacino per non inciampare in terra colla punta del piede; ma nel poggiare il piede a terra batte forte il tallone.

Ricercando su varî muscoli della gamba la reazione elettrica spesso non si è potuto provocare contrazione, sui più conservati è apparsa chiara l'inversione della formula applicando la corrente continua.

La sensibilità allo stimolo tattile, termico, dolorifico, elettrico è apparsa normale su tutta la superficie cutanea, se si eccettui il territorio cutaneo degli arti inferiori.

In questo territorio e specialmente in corrispondenza del piede e della gamba ai due lati, il paziente presenta chiaro il fenomeno della dissociazione della sensibilità.

Il paziente accusa senso di calore, di bruciore dove si tocca con un oggetto freddo e viceversa: talora si mostra insensibile al calore anche quando il calore è tale da far arrossare la cute. (Durante il breve soggiorno in Clinica su questo modo di comportarsi della sensibilità per gli stimoli termici si notarono oscillazioni: il disturbo in certi momenti evidentissimo, apparve in altri meno accentuato, ma fu costante).

Nulla di notevole per quel che riguarda l'esame delle orine.

Ottenuto il consenso del paziente, in terza giornata di degenza nella Clinica si estirpa, previa anestesia della parte con spolverizzazioni d'etere e piccola incisione della cute un piccolo frammento del gemello esterno a destra, frammento che appare di colorito biancastro. Del frammento si pongono pezzetti in varî liquidi fissativi, si fanno preparati per dilacerazione a fresco.

Il paziente, essendo guarito il taglio di prima intenzione, viene, dopo breve soggiorno, dimesso dalla Clinica.

Presentando quest'infermo ai miei allievi, misi anzi tutto in discussione la polinevrite. Ma il *nistagmo*, i *riflessi tendinei così esagerati*, i *tremori alla faccia*, la lunga durata della malattia con *tanto poca variabilità di sintomi*, la *forma bilaterale* fin dall'inizio e *localizzata ai muscoli della gamba*, la *mancanza di dolore spontaneo o provocabile* colla pressione sui tronchi nervosi, tutto ciò ricordai contro alla diagnosi di polinevrite.

Forma *encefalica* o *midollare?* Senza dubbio prevalentemente midollare, ma avente tendenza ad invadere l'encefalo,

perchè certi sintomi richiamavano a quella sede. È, se prevalentemente da invocarsi la sede midollare, malattia dell'involucri? Il poter dare *spiegazione dei sintomi tutti con una sede unica*, l'esservi *dolore spontaneo* o *provocabile* in un punto della spina dorsale, il trovare lungo l'asse spinale *qualche deformità* poteva soltanto render non inutile una tal discussione: ma nel caso presentato nulla di tutto questo.

Data la lesione *midollare*, convenne ammettere per spiegare l'atrofia (il primo fatto in ordine cronologico) una lesione delle corna anteriori; per spiegare gli aumentati riflessi e la trepidazione spinale, una lesione dei cordoni laterali.

La diagnosi di *sclerosi dei cordoni laterali amiotrofica* poteva dar ragione di tutti i sintomi nel nostro caso? Si inizia di solito agli arti superiori e non contemporaneamente, non ugualmente ai due lati; ma può iniziarsi agli arti inferiori: l'atrofia può precedere lo spasmo, che non ha più modo di estrinsecarsi poi in campo atrofico: il decorso della malattia può esser così lungo come nel paziente presentato.

Ma le turbe trofiche cutanee osservate agli alluci? E la dissociazione della sensibilità? Le manifestazioni a carico dei centri superiori quali esistono in questo caso, possono pur aversi in periodo molto inoltrato della malattia: però i sintomi ricordati, anche quelli relativi agli arti inferiori, son quali si trovano in un ultimo periodo?

La *sclerosi a placche*, malattia a sindrome sintomatica così proteiforme, può simulare fin dall'inizio il quadro di una sclerosi laterale amiotrofica (*Reymond*); e, si potrebbe aggiungere, anche le correspettive alterazioni anatomo-patologiche. Con una di queste forme di sclerosi in placche si spiegano meglio i tremori alla faccia, il tremore intenzionale agli arti superiori, il nistagmo, i lievi disturbi della loquela, le alterazioni trofiche della cute.

Ma un'altra malattia deve esser presa in considerazione: la *siringomielia*.

È noto ormai che questa parola non è sinonimo di *idromielia*, colla quale s'indica semplicemente una dilatazione del canale midollare: spesso la *siringomielia* ha come substrato un

aumento di glia attorno al canal centrale, è insomma un lento processo infiammatorio del midollo che colpisce la zona periependimale e di là può estendersi in vario senso producendo così diversa sintomatologia.

Volendo attenersi al quadro nosografico classico della siringomielia, due sintomi presenti nel caso descritto sono costanti: i *paterecci simmetrici* e la *dissociazione della sensibilità*. Il *bruciore freddo* accusato dall'infermo è anzi caratteristico. L'atrofia muscolare è uno dei segni cardinali della siringomielia e comincia di solito agli arti superiori: ma l'*Oppenheim* osserva che la malattia può aver sede dorsale e lombare, egli stesso avendo osservato tre casi, nei quali si ebbe inizio dei sintomi agli arti inferiori. Nell'atrofia siringomielica il resultato dell'esame elettrico è una reazione degenerativa (*Oppenheim*). I cordoni laterali possono esser interessati nella siringomielia (*Dieulafoy*, *Oppenheim*). Il nistagmo si osserva con una certa frequenza. Il decorso della malattia è piuttosto lungo: non si raccomanda mai abbastanza a chi ne sia affetto di riguardarsi da traumi anche lievi (*Oppenheim*), che possono portare rapido aggravamento dei sintomi. Ed è proprio il caso del paziente da me presentato, in cui venne il peggioramento dopo un calcio infertogli da un mulo.

Dovendo dunque scegliere fra le tre diagnosi di maggiore probabilità, la prescelta dovrebbe esser quella di *siringomielia*. Però chi non è troppo amante del casellario nosografico deve riconoscere che *sclerosi dei cordoni laterali amiotrofica*, *sclerosi in placche*, *siringomielia gliomatosa* son tutti quadri clinici, i quali hanno per substrato anatomo-patologico una flogosi lenta del midollo spinale, una iperproduzione di glia, una distruzione di cellule, di fibre nervose. Uno stesso processo localizzato alle corna anteriori può dare il quadro di certe amiotrofie; se si estende ai cordoni antero-laterali dà il quadro della cosiddetta *sclerosi laterale amiotrofica*. Uno stesso processo a sede iniziale periependimale può dare la dissociazione della sensibilità (e si veda in proposito un recente articolo del *Benenati*), invadendo le corna anteriori produce amiotrofie, estendendosi ai cordoni laterali aggiunge al quadro

già complesso gli spasmi, le contratture. E come si è veduto il quadro della sclerosi a placche a multipla sede preceduto da una sindrome riferibile a sclerosi dei cordoni laterali amiotrofica, così si è detto che la sclerosi in placche può venire a complicare la siringomielia. Un processo di gliosi a sede estesa, a sede multipla può dunque avere per un certo periodo di tempo una sede periependimale, e di là irradiarsi e ripetersi saltuariamente in parti lontane dell' asse cerebro-spinale. Nel caso descritto — mentre esistono i sintomi cardinali della siringomielia — il nistagmo, il tremore intenzionale, i disturbi della parola fanno pensare ad altri focolai di sclerosi, che si siano aggiunti al primo periependimale, invadente corna anteriori e cordoni laterali, nè sembra improbabile che possa svolgersi in seguito più chiaro il quadro della sclerosi multipla.

Anche per certe forme di siringomielia come per forme classiche di sclerosi in placche fu osservato l' inizio del male dopo un' infezione: in questo caso sembra che l'inizio sia stato preceduto di poco da una grave e prolungata infezione malarica.

Per la siringomielia come per la sclerosi a placche furono descritti miglioramenti: questi si interpetrano bene quando si pensi che nella zona colpita da processo infiammatorio accanto al nucleo, in cui già avvennero lesioni staminali irrimediabili, sta l'alone d' invasione dove ancora lesioni profonde non sono avvenute, dove è possibile ancora una *restitutio ad integrum*. Per una quantità di sintomi che, in questi processi di flogosi cronica, appaiono e scompaiono e che si attribuiscono troppo facilmente ad una concomitante isteria, è più razionale metterli in rapporto con invasioni nuove del processo morboso alternate con periodi di riduzione dei fatti flogistici.

Nel caso descritto avvenne peggioramento dopo un colpo inferto al ginocchio: aggravamento di una flogosi cronica midollare per traumi anche lievi agli arti è stato più volte osservato. Ed il cosiddetto isterismo traumatico, in cui il trauma può da solo indurre nel sistema nervoso centrale lesioni staminali profonde, fa comprender bene quale influenza il trauma

possa avere quando vi siano già in corso processi di flogosi lenta.

Piccoli frammenti del muscolo estirpato vennero fissati in alcool assoluto, liquido del *Flemming* (forte), soluzione di sublimato corrosivo (al 7 °/₀ con mezzo °/₀ di cloruro di sodio) liquido di *Müller*. Altri furono dilacerati a fresco ed osservati direttamente; a qualche preparato per dissociazione fu aggiunta una goccia di una miscela di bleu di metile e Sudan III per la ricerca del grasso.

Nei preparati a fresco appariva subito lo scarso numero di fibre in mezzo ad una quantità di connettivo adulto e di tessuto adiposo: la grossezza delle fibre era molto varia, alcune esilissime, che per altro conservavano magari inalterata la loro striatura, altre molto larghe quasi il doppio d'una fibra normale; in queste apparivano a preferenza i fatti di degenerazione.

Si osservava anche a fresco aumento di nuclei del connettivo lungo il decorso dei vasi, aumento dei nuclei del sarcolemma, però in qualche fibra di solito slargata si vedevano veri ammassi di corpi rotondi con un punto centrale più splendente, corpi che avevano apparenza di nuclei.

Alcune fibre che conservavano la loro striatura per un certo tratto l'avevano nel resto della loro lunghezza perduta, divenendo talora simili a bisacce allungate contenenti una sostanza omogenea dove appariva qualche solco, qualche ripiegatura, sostanza in cui si contenevano i gruppi di elementi suddescritti od anche varii elementi isolati, ciascuno dei quali in tal caso appariva contornato da un alone chiaro. La detta sostanza non si colorava col rosso Sudan, non dava la reazione della sostanza amiloide, si tingeva piuttosto intensamente in giallo-bruno con tintura d'iodio ed acido solforico.

Per colorazioni di tagli dei segmenti induriti nel liquido di *Müller*, tagli ottenuti per congelazione, adoperai la stessa miscela di rosso Sudan e bleu di metile; per colorare tagli di pezzetti induriti in liquido di *Flemming* la safranina decolorando colla soluzione picrica, o il liquido del *Bizzozzero* al violetto di genziana a scopo di ricerca di cariocinesi; per tagli di pezzetti induriti in alcool e in sublimato adoperai l'ematossilina *Bizzozzero* che mi diede splendidi preparati, il picrocamimio, ed il metodo di *von Gieson*.

Non trovai degenerazione grassa nella fibra muscolare: col rosso Sudan si coloriva l'abbondante tessuto adiposo che si trovava fra fasci di fibre.

Nelle sezioni apparivano fibre anche molto esili dove erano ben distinti i campi del *Cohnheim* accanto ad altre che apparivano in sezione formate da un materiale omogeneo: grande differenza fra i diametri delle varie fibre, proliferazione indubbia dei nuclei del sarcolemma; in mezzo alla fibra vista in sezione apparivano i soliti elementi

già osservati nei preparati a fresco, circondati da un alone chiaro come da una zona di rarefazione del contenuto della fibra; gruppi di questi elementi si vedevano nelle fibre più degenerate. Nelle figure qui unite questi fatti sono rappresentati.

Accanto ad alcune sezioni di fibre, in cui si vedeva quasi tutta la sostanza della fibra degenerata invasa dai descritti elementi, si potevano vedere altre sezioni di veri cilindri di cellule allungate disposte circolarmente.

Nei preparati coloriti col picrocarminio e coll'ematossilina *Bizzozzero* si rivelava subito una alterazione vasale consistente in proliferazione nucleare dell'avventizia, grande ispessimento della tunica media e talora proliferazione dell'intima così da occludere completamente il lume vasale.

Queste alterazioni in realtà non sono molto dissimili da quelle che altri osservatori descrissero come caratteristiche della *poliomiosite* e della *dermatomiosite* quale fu tratteggiata da *Hepp*, *Wagner* ed *Unwerricht*. Dirò di più: se si osserva una fotografia unita al lavoro del *Picchi*, gentilmente inviatomi, se si osservano le figure unite al lavoro del *Bacialli* si trovano rassomiglianze colle lesioni raffigurate nella mia tavola.

L' *Unwerricht* nel 1887 ammise per spiegare l'invasione dei descritti elementi nella fibra, che si trattasse di una *gregarinosi*. Ed il *Bacialli* così scrive: « I nuclei del sarcolemma sono considerevolmente aumentati di numero: ma questo aumento non è uguale in tutte le fibre cosicchè in alcune appare meno apprezzabile, mentre in altre il numero dei nuclei è così grande che questi *hanno abbandonato la loro posizione periferica ed hanno invaso seguiti dal protoplasma buona parte della fibra muscolare* ».

Ma di lesione periferica non può parlarsi nel caso da me descritto, in cui è mancato il quadro della poliomiosite o della dermatomiosite, in cui esiste tanta parte di sintomi riferibili al sistema nervoso centrale, in cui mal si comprenderebbe una lesione periferica interessante i muscoli delle gambe, che saltando muscolatura e innervazione di muscoli della coscia si fosse trapiantata nel midollo, ed esistono alterazioni vascolari che sono forse causa diretta delle lesioni muscolari (*Herdelberg* ed *Erbkam* produssero per ischemia la degenerazione della fibra muscolare).

Quanto a quelle modificazioni del tessuto che son da interpetrarsi come fatti infiammatorî, è da ricordarsi come questi fatti si osservano là dove c'è materiale morto e dove possono svolgersi sostanze irritanti, sostanze aventi speciale azione chemiotattica. Ormai queste cognizioni sono entrate a far parte del patrimonio scientifico.

D'altra parte quel che qui si osserva per la fibra muscolare, può osservarsi in fibre nervose degenerate (e perciò, a mio credere, si constata talvolta con troppa facilità la nevrite primaria) si vede nelle cellule dei gangli spinali di animale rabbioso così che lo spazio della cellula nervosa si riempie di speciali cellule nevrofaghe, le quali costituiscono il cosiddetto *tubercolo del Babes.*

Non solo, ma mettendo pezzetti di muscolo fresco di coniglio sano nel peritoneo di altro coniglio, dopo qualche giorno si ritrovano nelle fibre più periferiche elementi uguali a quelli raffigurati nella tavola.

E questa è la ragione principale per cui ritengo collo *Strümpell* non ammissibile la gregarinosi dell'*Unwerricht.*

Per tre argomenti dunque e tutti molto forti, non debbono gli elementi invadenti le fibre esser ritenuti come *nuclei* secondo l'interpetrazione del *Bacialli*:

1° perchè si trovano anche isolati in mezzo alla fibra circondati come da una zona di contenuto della fibra rarefatto;

2° perchè pezzi di muscolo di coniglio presi asetticamente e messi nel peritoneo di altri conigli, tolti dopo qualche giorno hanno mostrato le stesse forme dentro la sostanza degenerata dello strato di fibre periferico;

3° perchè gli accumuli di elementi si trovano appunto a preferenza nelle fibre più degenerate, in mezzo alla sostanza degenerata, ciò che mal si comprenderebbe interpetrandoli come nuclei del sarcolemma, mentre si comprende bene quando si interpetrino come cellule *miofaghe.*

Riassumendo, relativamente alle lesioni ritrovate nel pezzo di muscolo estirpato, si deve concludere:

che fu sorpreso il processo morboso in un periodo di

recrudescenza, in cui si era avuta nuova ed estesa degenerazione di fibre muscolari;

che, dato il reperto sperimentale, le cellule aggruppate e le cellule isolate messe in evidenza dentro la sostanza muscolare degenerata, qualunque sia la loro provenienza, debbono esser riconosciute come *elementi miofagi* destinati a sbarazzare il terreno dalle parti degenerate;

che fra questi elementi si trovano fibroblasti capaci di rimpiazzare la fibra muscolare con tessuto connettivo.

Importante è il reperto della obliterazione vasale. Come possiamo pensare che in una atrofia muscolare d'origine spinale si venga a questa lesione?

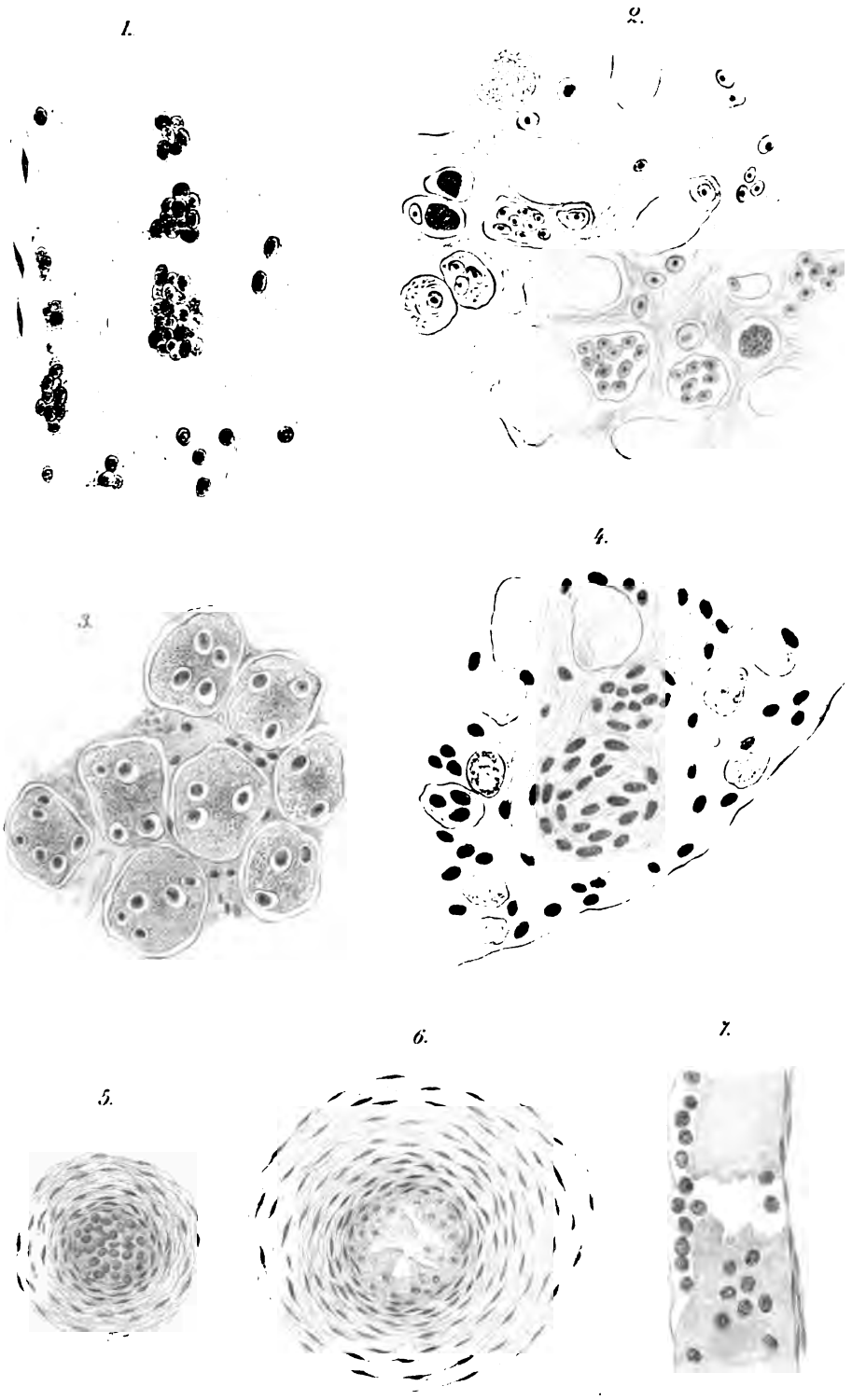
Certi sintomi clinici della siringomielia, fenomeni vasomotorî e paterecci, rendono talora difficile una diagnosi differenziale dalla malattia del *Reynaud.*

Or è noto come si produca in questa malattia spasmo vasale di tal natura e di tal durata da indurre cancrena simmetrica dell'estremità. Emerge da tal confronto un quesito: collo stesso meccanismo è possibile la produzione di certe atrofie muscolari? Dato lo spasmo vasale di un tronco afferente, scarsa quantità di sangue viene a distribuirsi nelle minime diramazioni, e (specialmente lasciandoci attrarre dal miraggio di moderne teorie relative ad una fisiologica continua desquamazione endoteliale per l'attrito del sangue) potremmo spiegare come ne consegua una proliferazione dell'intima, che conduca infine a chiusura del lume vasale.

Comunque sembra da invocarsi lo spasmo dei tronchi arteriosi anche perchè fatti vasomotorî, atrofia muscolare, termoanestesia hanno avuto spesso a substrato *lesioni periependimali* della sostanza midollare (*Dejerine* e *Thuilant*, *Pitres*, *Grasset*) e perchè ipertrofia della tunica media si vede svilupparsi quando c'è durevole spasmo, come accade per lo stato di contrazione indotto dall'adrenalina. Ma, se il reperto è interessante, la spiegazione più plausibile che si affaccia alla mente non è altrettanto certa, e merita ricerche ulteriori.

Autori citati.

OPPENHEIM, Trattato delle malattie nervose, 1903.
DIEULAFOY, Patologia interna.
BENENATI, Riforma Medica, 1905.
HEPP, Berliner Klin. Wochenschrift, 1887.
WAGNER, Deut. Arch. für Klin. Medicin, 1887.
UNWERRICHT, Zeitschr. für Klin. Medicin, 1887.
PICCHI, Sperimentale LVI, fasc. 5-6.
BACIALLI, Policlinico Sez. Med., 1902, fasc. 1-2.
HERDELBERG, Arch. für experim. Path. und Pharm., 1878.
ERBKAM, Virchow Arch., Vol. 79.
STRÜMPELL, Deutsch. Zeitschr. für Nerven., Bd. I, 1891.
DEJERINE e THUILANT, Comp. rendu de la Soc. de biol., 1890.
PITRES, Arch. clin. de Bordeaux, 1903.
GRASSET, Leçons de clinique médical, 1891.



R. Silvestrini – *Quadro clinico di siringomielia.*

[Dall' Istituto di Patologia generale di Firenze
diretto dal Prof. A. Lustig].

SULL' ATTIVITÀ SECRETORIA DELLA GHIANDOLA TIROIDE IN ALCUNE CONDIZIONI MORBOSE.

(Con una tavola).

Ricerche sperimentali

del Dott. N. TIBERTI, aiuto e libero docente.

Non vi ha dubbio che uno studio istologico minuto degli organi a secrezione interna possa grandemente contribuire a gettare un po' di luce sulla complessa questione della loro funzione, che, malgrado i numerosi studi in proposito, è ancora ben lungi dall'essere definitivamente risoluta.

Animato appunto da questa convinzione, io mi determinai a studiare i fenomeni secretivi della tiroide in alcune condizioni patologiche, e questo io feci anche perchè mi parve utile applicare ad uno studio sistematico di quest'organo un metodo d'indagine che mi aveva dati ottimi risultati in alcune mie precedenti ricerche sulla secrezione pancreatica, in seguito alla legatura del dotto escretore, e su quella delle capsule surrenali, dietro particolari stimoli.

In queste mie ricerche io presi le mosse da uno studio fatto già nel 1896 in questo stesso Istituto dal *Galeotti* (1). Egli si occupò dei fenomeni secretivi nella tiroide di tartaruga, impiegando quali stimoli della secrezione, diverse sostanze, che sono da riguardarsi come prodotti tossici del ricambio materiale (leucina, creatina, xantina, acido taurocolico, acido glicocolico, acido urico, ecc.). Io stimai opportuno di stu-

diare detti fenomeni di secrezione nella tiroide di animali superiori e, invece di inoculare le sostanze chimiche or ora rammentate, pensai di provocare fatti di autointossicazione di diversa natura, sia sopprimendo la funzione renale, mercè la nefrectomia bilaterale, sia provocando una grave itterizia, mediante la legatura del coledoco, sia occludendo completamente l'intestino. Studiai anche il modo di comportarsi della secrezione tiroidea in gravi alterazioni del ricambio materiale, quali si hanno nel diabete sperimentale, in seguito alla completa ablazione del pancreas. Studiai anche detta secrezione in rapporto alla iniezione di tossina tetanica.

Infine mi parve utile investigare i fenomeni di secrezione in tiroidi umane patologiche, e questo studio mi fu possibile fare in gozzi di varia natura, gentilmente favoritimi dalla Clinica Chirurgica di Firenze [1].

Il modo di comportarsi della secrezione della tiroide negli animali smilzati costituisce oggetto di ricerche speciali che vedranno in breve la luce.

È a tutti noto che la ghiandola tiroide è un organo a secrezione interna, costituito da vescicole tappezzate da cellule epiteliali e riccamente provvisto di vasi.

Nelle vescicole della tiroide è contenuta una sostanza detta *sostanza colloide*, che oggidì viene universalmente considerata come un prodotto di secrezione delle cellule epiteliali tappezzanti gli alveoli e non già, come lo era una volta, quale un prodotto di disfacimento di esse.

Ma non è questo il solo prodotto di secrezione delle cellule epiteliali della tiroide: ve ne ha un altro rappresentato da una serie di granuli, che si ritrovano nell'interno delle cellule e che sono specialmente situati nella parte della cellula che guarda verso il lume della vescicola. Questi granuli si ritrovano in ogni tiroide normale, ad eccezione che nei primi mesi di vita. Questo fatto osservato da *Erdheim* (2) su di un numero molto cospicuo di tiroidi esaminate, e più recente-

[1] Sento il dovere di ringraziare vivamente il Prof. Burci, direttore della Clinica, per aver messo a mia disposizione questo materiale di studio.

mente da *Elkes* (3), io ho potuto confermare, studiando una tiroide fetale di cane, nelle cui cellule non mi fu dato di mettere in evidenza granulazioni di sorta.

Questi granuli crescono di numero e di volume col crescere dell'età. Però la loro quantità è sempre relativamente modica.

Secondo la grande maggioranza degli autori, essi nulla hanno a che fare colla secrezione della colloide, sebbene da qualcuno (*Bozzi*) siano interpretati come sostanza colloide molto giovane.

A nessuno può sfuggire la somma importanza di questi granuli, quando si pensi che, come sopra ho accennato, essi incominciano ad apparire dopo la nascita, allorquando cioè la tiroide incomincia a spiegare la sua attività. Questo fatto induce a pensare che detti granuli possano stare in qualche rapporto colla complessa ed ancora oscura funzione a secrezione interna della tiroide.

Circa la presenza di granuli nelle cellule epiteliali della tiroide, io mi limiterò qui a ricordare che *Langendorff* (4) per il primo vide nella tiroide di vitello due differenti specie di granuli: granuli resistenti all'azione dell'acido acetico e della potassa caustica, che si colorano bene con safranina e più difficilmente con fucsina acida e che egli interpretò come granuli di pigmento, e granuli molto più fini dei precedenti, che si tingono in nero coll'acido osmico.

Secondo *Langendorff*, quelli che esso ritiene come granuli di pigmento, nulla hanno a che vedere colla funzione tiroidea. *Hürthle* (5) descrisse simili granuli di pigmento nei cani.

Baber (6) ritiene che questi granuli derivino da eritrociti che la tiroide avrebbe il compito di distruggere. Questa ipotesi è divisa da *Zielinska* (7) e in parte anche da *Anderson* (8). Anche *Müller* (9) descrisse nelle cellule della tiroide dei granuli che assumono un colore che va dal grigio allo scuro col *Flemming* e che non si lasciano dimostrare con altri liquidi fissativi. La stessa descrizione dettero *Kölliker* ed *Ebner* (10) di granuli riscontrati nelle cellule degli otricoli della tiroide umana. *Sata* (11) studiò questi granuli in 6 tiroidi affette da

gozzo, riscontrandoli nel connettivo, nelle cellule epiteliali e nel contenuto dei follicoli.

Recentemente *Erdheim* (2) ha fatto uno studio molto minuto di questi granuli osmici, tanto nella tiroide umana in diverse età, quanto negli animali allo stato normale, quanto in tiroidi umane in condizioni patologiche.

Allo scopo di studiare i fenomeni secretivi della tiroide, io mi sono servito anche questa volta, come ho accennato, del metodo di colorazione del *Galeotti*. Questo metodo mi aveva dato risultati così soddisfacenti nelle mie precedenti ricerche, che io avevo ogni ragione per continuarlo ad applicare. È vero che, per non sembrare troppo unilaterale e troppo partigiano del metodo della Scuola ed anche per poter stabilire dei termini di confronto, io non mancai di adoperare altri metodi, quali quello del *Biondi-Heidenhein* e del *Benda*, ma debbo oggettivamente affermare che i risultati ottenuti con questi metodi, di fronte a quelli ottenuti col metodo *Galeotti*, non furono tali da incoraggiarmi a continuare nell'impiego di essi, di guisa che finii coll'attenermi al metodo *Galeotti*, che oramai mi era familiare e che è stato già largamente da molti osservatori applicato con ottimi risultati, sia allo studio degli organi ghiandolari a secrezione esterna, sia degli organi a secrezione interna.

Benchè universalmente noto, ricorderò brevemente in che cosa detto metodo consista:

Fissazione dei pezzi in liquido del *Flemming* o dell'*Hermann*. Inclusione in paraffina. Colorazione delle sezioni a caldo con soluzione satura di fucsina acida in acqua di anilina. Lavaggio. Passaggio in soluzione satura idroalcoolica di acido picrico. Lavaggio. Colorazione di contrasto con una soluzione alcoolica al $^1/_2$ $^0/_0$ di verde di metile. Rapida disidratazione in alcool. Xilolo. Balsamo.

I granuli contenuti nell'interno delle cellule si tingono in rosso; la colloide assume, ora un colorito decisamente giallognolo per l'acido picrico, ora giallo-verdastro, ora verde intenso per il verde di metile. Vedremo che questo diverso modo di comportarsi della colloide verso le sostanze coloranti è in rapporto al diverso stato fisico della colloide stessa.

Descrizione dei preparati.

1. *Tiroide di conigli sottoposti alla nefrectomia bilaterale.*

I conigli operati furono 6 e sopravvissero da 48 a 62 ore. La tiroide macroscopicamente si presenta fortemente iniettata di sangue, talchè mentre la tiroide di coniglio normale apparisce di un colorito rosa-pallido, la tiroide dei conigli nefrectomizzati è di un colore rosso-scuro molto intenso e spicca molto bene sugli altri tessuti.

All' esame dei preparati microscopici a forte ingrandimento (immersione omogenea $^1/_{12}$), la cosa che si nota a prima vista è l'aumento notevolissimo di granuli fucsinofili nell'interno della cellula (vedi fig. II). Si vede chiaramente, facendo il confronto con un preparato di tiroide normale, che vi è una ipersecrezione granulare molto manifesta.

I granuli riempiono letteralmente gli elementi cellulari, che presentano forma cubica o cilindrica e sembrano alquanto aumentati di volume. I limiti fra le cellule sono indistinti. I granuli sono accumulati di preferenza nella parte della cellula che guarda verso il lume dei follicoli, e quivi hanno un volume alquanto maggiore dei granuli accumulati intorno al nucleo. Nell' interno di questo si notano solo scarsissime granulazioni. Detti nuclei sono anche poveri di cromatina. I follicoli sono ripieni di sostanza colloide che si tinge in giallognolo coll'acido picrico. In alcuni punti essa si presenta come costituita da una massa granulare finissima: in altri presenta nel suo interno dei vacuoli più o meno voluminosi. Sostanza colloide si trova qua e là nei linfatici. I vasi sanguigni sono fortemente distesi e ripieni di sangue. In quelle vescicole, nelle quali la sezione è caduta in corrispondenza del loro fondo, di guisa che gli elementi cellulari appariscono in superficie, questi si presentano di forma poliedrica, a limiti molto ben distinti e sono ricchissimi di granuli fucsinofili. Nell'interno delle cellule non mi è stato possibile scorgere delle forma-

zioni che assumessero il colore della sostanza colloide e che potessero in qualche modo ricordare quest' ultima. I fatti da me descritti sono più evidenti nei conigli sopravvissuti 54-62 ore, che in quelli morti dopo 48 ore.

In complesso possiamo sicuramente affermare che nella tiroide di conigli nefrectomizzati da ambo i lati havvi un cospicuo aumento delle granulazioni fucsinofile: la sostanza colloide è aumentata solo in lieve grado e presenta i caratteri della colloide fluida.

2. *Tiroide di conigli con legatura del coledoco.*

Praticai questa operazione in 6 conigli. Due di questi sopravvissero 3 giorni; uno dieci giorni; uno tredici giorni; due diciannove giorni. Specialmente questi due ultimi conigli presentavano una spiccatissima itterizia ed erano notevolmente dimagrati.

All' esame microscopico della tiroide le cellule epiteliali non appaiono aumentate di volume, ma contengono nel loro interno numerosi granuli fucsinofili, di cui alcuni appariscono anche nel nucleo. Anche qui i granuli sono accumulati in maggior numero nella parte della cellula volta verso il lume degli alveoli. Però questi granuli sono alquanto più minuti di quelli riscontrati nella tiroide di conigli nefrectomizzati e il loro numero non è così cospicuo.

La sostanza colloide non è aumentata di quantità; anzi in certi follicoli è piuttosto scarsa ed in questi esiste un notevole spazio fra il blocco di detta sostanza e lo strato che riveste gli alveoli.

La consistenza della colloide sembra alquanto aumentata.

Gli stessi fatti presso a poco furono osservati da *Galeotti* nelle tiroidi di tartarughe, alle quali egli aveva iniettato l'acido taurocolico e glicolico. Gli stessi fatti osservò *Hürthle* nei cani, ai quali aveva legato il dotto coledoco e nei cani, nei quali aveva provocato itterizia mercè iniezioni di toluendiamina. La tiroide in questi casi era notevolmente aumentata

di volume. Non vi ha alcun dubbio adunque che le sostanze contenute nella bile possano determinare processi di ipersecrezione nella ghiandola tiroide.

Müller, che ripetè queste esperienze di *Hürthle* sui gatti, non verificò alcun aumento di secrezione: anche nei cani egli ebbe il quadro di un gozzo colloide, ma di un grado molto lieve.

Il reperto da me descritto starebbe a confermare i fatti osservati da *Hürthle*.

3. *Tiroide di cani diabetici.*

Esaminai la tiroide di 2 cani con ablazione completa del pancreas. Il giorno successivo all'operazione esaminate le urine furono ritrovate ricche di glucosio. Ambedue i cani morirono dopo 7 giorni. Causa della morte fu in ambedue i casi una peritonite circoscritta al punto di sbocco del dotto di *Wirsung*. La tiroide macroscopicamente si presenta alquanto aumentata di volume.

All'esame microscopico si ha il quadro di un gozzo cistico di media intensità. Gli alveoli sono notevolmente distesi: riempiti di colloide molto densa, che non presenta vacuoli nel suo interno, ma si presenta come una massa omogenea e riempie totalmente il lume dell'alveolo. La sostanza colloide si lascia tingere molto intensamente in verde dal verde di metile. Gli epiteli sono molto appiattiti, proprio come nel gozzo cistico, e si vedono pochissimi granuli nel loro interno o non se ne veggono affatto. Non si hanno segni di desquamazione. Qui il contenuto di granuli sembra notevolmente diminuito.

4. *Tiroide di cani e di conigli con occlusione intestinale.*

Sperimentai su 3 cani e 3 conigli.

Dei cani 2 sopravvissero 3 giorni, 1 sopravvisse 4 giorni. I conigli morirono nello spazio di 48-56 ore.

L'occlusione veniva prodotta applicando un laccio nell' ultima porzione del tenue.

Anche in questi casi io ebbi a verificare fatti accentuati di ipersecrezione. In alcuni elementi cellulari questa produzione di granuli oltre il normale si verifica in modo, dirò così, tumultuoso, in questo senso, che accanto a granuli voluminosi è dato osservare granuli minutissimi. Inoltre questi granuli non hanno la particolare ubicazione in prossimità dell'orlo centrale delle cellule epiteliali, ma sono irregolarmente distribuiti in tutta la cellula. Specialmente nei conigli l'aumento della secrezione è veramente cospicuo.

La colloide è alquanto aumentata, gli alveoli distesi, ma l'epitelio conserva la sua forma cubica. — La colloide non si colora ugualmente in tutti gli alveoli. In alcuni assume una tinta decisamente verde, in altri verde-giallognola. Ciò sta ad indicare che la colloide non possiede in tutte le vescicole uno stesso grado di consistenza. In complesso può dirsi però che essa ha una consistenza di medio grado. Il più delle volte apparisce come una massa omogenea. In alcuni alveoli si presenta cribrata da piccoli vacuoli.

5. *Tiroide di cavie inoculate con tossina tetanica.*

Inoculai piccole dosi di tossina tetanica molto attiva in 4 cavie, due delle quali io sacrificai allorquando i fenomeni tetanici erano molto accentuati, di altre due aspettai la morte, prelevando però immediatamente dopo di questa la ghiandola tiroide.

In tutti i casi all'osservazione microscopica si nota un cospicuo aumento delle granulazioni fucsinofile, in confronto della tiroide di cavia normale. — Qua e là si vedono cellule distaccate dalla parete della vescicola e notevolmente degenerate. In queste il numero dei granuli è molto scarso. — Il nucleo nelle cellule di aspetto normale presenta nel suo interno scarsissime granulazioni fucsinofile: la cromatina è abbondante.

La colloide è in complesso aumentata ed assume un colorito giallo-verdastro.

I vasi sanguigni sono dilatati e molto ricchi di sangue; nei linfatici si scorge qua e là una sostanza omogenea che presenta la stessa tinta del contenuto delle vescicole [1].

6. *Tiroidi umane affette da struma.*

α) *Gozzo cistico.* La maggior parte degli otricoli sono fortemente distesi. Le cellule sono straordinariamente appiattite. Il loro citoplasma è enormemente ridotto: i nuclei sporgono verso il lume della vescicola. In queste cellule i granuli fucsinofili esistono in scarsissimo numero e sono piccolissimi. Non si trovano più nella parte della cellula che guarda verso il lume dell'otricolo, ma sono irregolarmente sparse nel citoplasma; in qualche cellula, ove il loro numero è un po' maggiore, a preferenza se ne ritrovano in vicinanza del nucleo. Per quanto le cellule siano atrofiche, nel nucleo si osserva sempre un certo numero di granuli.

In alcuni punti, malgrado la distensione dei follicoli, le cellule hanno la loro forma cubica e si presentano ben conservate. In questo caso il contenuto in granuli, tanto per numero, quanto per grandezza si comporta come normalmente: i granuli si trovano aumentati di preferenza in corrispondenza della parte della cellula che guarda verso il lume della vescicola. In alcuni alveoli i granuli sono completamente scomparsi.

La sostanza colloide assume intensamente il verde di metile. Non presenta vacuoli; si presenta come una massa omogenea che riempie totalmente le vescicole distese, senza che fra il blocco di colloide e le pareti delle vescicole stesse interceda alcuno spazio.

β) *Gozzo parenchimatoso.* Nel gozzo parenchimatoso, ossia in quella alterazione della tiroide in cui si ha una diffusa neoformazione di follicoli, verificantesi in tutta o in gran parte

---

[1] Remedi (*Sul potere antitossico della tiroide contro la tossina tetanica*, Cagliari, 1903), ha osservato che la tossina tetanica inoculata nella tiroide si mostra completamente innocua. Ciò probabilmente è da riferirsi ad una fissazione della tossina per parte dei proteidi degli epiteli ghiandolari.

della ghiandola, il numero dei granuli è in complesso notevolmente aumentato. Però non tutti i follicoli hanno un uguale contenuto di granuli: nei follicoli giovani i granuli sono molto abbondanti; mentre i follicoli vecchi se ne mostrano poveri.

Oltre che prendere in considerazione il modo di comportarsi dei granuli nella tiroide, nelle condizioni morbose più sopra accennate, io ho rivolta la mia attenzione alla sostanza colloide, osservandone non solo la quantità negli alveoli ghiandolari, ma anche il diverso grado di concentrazione. A questo scopo ci dà utili e abbastanza precise indicazioni il modo di comportarsi della sostanza colloide rispetto alle sostanze coloranti.

Ho più volte accennato nella descrizione dei miei preparati alla diversa apparenza della sostanza colloide sotto il campo del microscopio. Dirò qui sommariamente che la sostanza colloide che possiede un notevole grado di consistenza assume i colori molto più della colloide fluida. Quest'ultima si colora di preferenza coll'eosina e coll'acido picrico; la colloide più densa invece assume specialmente l'ematossilina e la fucsina acida. Un altro indice del maggiore o minor grado di consistenza della sostanza colloide ci è dato dal formarsi o no in essa di vacuoli, allorchè per opera dei fissatori si rapprende. Mentre la sostanza colloide di notevole consistenza si coagula in una massa omogenea, la colloide di consistenza minore si presenta all'osservazione microscopica cribrata di vacuoli più o meno numerosi e di volume variabile. Talvolta infine la sostanza colloide non si presenta come una massa omogenea, bensì finamente granulosa.

Questi sono i caratteri principali che io ho notato relativamente alla colloide negli alveoli ghiandolari. Credo però che, per dare ad essi il giusto valore, convenga procedere molto cautamente e sopratutto valersi sempre della stessa tecnica, poichè i diversi mezzi di fissazione agiscono differentemente sulla sostanza colloide.

Non è del tutto improbabile che il diverso grado di concentrazione della sostanza colloide sia in rapporto con differenti proprietà chimiche di quest'ultima. Si può ammettere con cer-

tezza che una colloide più facilmente coagulabile contenga una quantità maggiore di sostanze albuminoidi di una colloide meno consistente.

Un reperto abbastanza frequente nei miei preparati è stato quello di osservare negli spazi linfatici perivascolari della tiroide una sostanza che per il suo aspetto e per il modo di comportarsi verso le sostanze coloranti non esitai a caratterizzare come sostanza colloide, contrariamente alla opinione di *Hämig* (12) *Ehrich* (13) e *Lübcke* (14) i quali ritengono non essere dimostrata la identità della sostanza coagulata, visibile talvolta nel connettivo interstiziale, colla sostanza colloide e ammettono piuttosto che essa debba interpretarsi come plasma sanguigno o linfatico coagulato. Col metodo di colorazione da me adoperato la colloide si tinge nella grandissima maggioranza dei casi in verde o giallo-verdastro, mentre il plasma sanguigno o linfatico coagulato assume costantemente la fucsina. Di guisa che, avendo in numerosi preparati riscontrata sempre detta sostanza dello stesso aspetto e dello stesso colore del contenuto vescicolare, non mi rimase alcun dubbio sulla sua natura.

Riguardo al modo come la colloide dall'interno delle vescicole tiroidee passi negli spazi linfatici, il metodo da me adoperato non mi ha fornito dati sufficienti per potermi sicuramente pronunciare.

Con tutta verosimiglianza questo passaggio avviene, secondo *Livini* (15), per mezzo di fessure intracellulari, che mettono in comunicazione la cavità delle vescicole con gli spazi linfatici perivascolari, fessure che sarebbero l'origine dei vasi linfatici intratiroidei. Questa a me sembra la migliore spiegazione che possa darsi del meccanismo di escrezione in una ghiandola, che, come la tiroide, è sprovvista di dotti escretori, ma che pure deve necessariamente eliminare il suo secreto.

Considerazioni generali e conclusioni.

Mi sembra che dalle mie ricerche e dai miei studi si possa trarre qualche conclusione circa il meccanismo di fun-

zione della ghiandola tiroide. Oggidì è quasi universalmente accettata la teoria che sulla funzione di quest'organo fu qualche anno fa formulata dal *Luciani* (16), in base agli esperimenti praticati dal *Colzi* (17) sui cani.

Secondo questa teoria, la funzione del secreto tiroideo è quella di sottrarre al sangue e forse distruggere un prodotto di consumo dei tessuti, che tende lentamente ad accumularvisi e che, allorquando vi si è accumulato, è capace di produrre una specie di autointossicazione, analoga alla uremia consecutiva alla nefrectomia bilaterale. Il secreto tiroideo, adunque, eserciterebbe una funzione antitossica contro i prodotti catabolici dei tessuti, e detta funzione si esplicherebbe favorendo la funzione depuratrice propria dei reni.

Questa dottrina, che fu ampiamente confermata dalle esperienze successive di *Rogowitsch* (18), *Fano* e *Zanda* (19), *Lusena* (20), *Dutto* e *Lo Monaco* (20), conta però alcuni avversari, quali, ad esempio, il *Baldi* (22), il quale, facendo iniezioni intraperitoneali di siero di cani stiroidati e in preda a gravi sintomi tireoprivi, in cani giovani, anch'essi stiroidati, ma che non presentavano ancora alcun fenomeno morboso, non vide insorgere alcun segno della sindrome tireopriva. Dunque, secondo il *Baldi*, nell'organismo non si formerebbe alcuna tossina distruggibile dalla tiroide o almeno questa non si riverserebbe nel torrente circolatorio. Il *Luciani* crede che questi resultati negativi del *Baldi* debbano spiegarsi colla scarsa quantità di siero iniettato.

A me sembra che le mie osservazioni siano a conferma della teoria antitossica della tiroide. Infatti nei casi di grave intossicazione, sia con veleni endogeni, sia con veleni esogeni, la secrezione granulare nelle cellule delle vescicole tiroidee è considerevolmente aumentata e raggiunge il suo massimo negli animali morti per uremia. Le sostanze tossiche adunque che circolano in questi casi col sangue agiscono da stimolo sugli epiteli tiroidei, determinando un aumento di funzione di questi, che si traduce con una ipersecrezione granulare nella maggior parte dei casi e talvolta con un aumento della sostanza colloide. In altre parole, per la presenza nel-

l'organismo di sostanze tossiche abnormi, si ha nella tiroide una esagerazione della funzione che essa compie normalmente, si ha cioè un lavorìo più intenso, per produrre sostanze antitossiche in maggiore quantità.

Queste però non sono sufficienti a neutralizzare l'azione delle sostanze tossiche e l'animale muore in preda a fenomeni di avvelenamento.

Un altro punto su cui mi piace di richiamare l'attenzione del lettore è il seguente. È noto che negli animali stiroidati sono state frequentemente riscontrate lesioni renali, che dal semplice rigonfiamento torbido vanno alla nefrite parenchimatosa. Questo dimostra che, in seguito alla tiroidectomia, le sostanze tossiche accumulate nel sangue vengono eliminate dall'organismo attraverso l'emuntorio renale. Questa specie di correlazione funzionale fra la ghiandola tiroide e i reni risulta chiaramente dalle mie osservazioni, giacchè le maggiori modificazioni nella struttura minuta delle vescicole tiroidee io ho osservato nei casi di nefrectomia bilaterale. Le sostanze tossiche accumulate nell'organismo nei casi di uremia rappresentano, in base alle mie ricerche, lo stimolo più attivo alla secrezione tiroidea.

Si potrebbe obbiettare che l'enorme aumento delle granulazioni fucsinofile nell'interno delle cellule tiroidee, in seguito alla nefrectomia bilaterale, più che essere interpretato come un fatto attivo di ipersecrezione, fosse da riguardarsi come l'esponente del ristagno dei prodotti secretivi della tiroide, per la soppressione dell'emuntorio renale, data quella certa relazione funzionale, alla quale mi riferivo più sopra. — Ma il fatto dell'avere io ritrovato un aumento cospicuo di granuli fucsinofili anche in seguito alla legatura del coledoco, all'allacciatura dell'intestino, alla inoculazione di tossina tetanica, casi tutti nei quali la funzione renale non era soppressa, fa escludere, a me sembra, l'idea del ristagno e parla piuttosto in favore di un fatto attivo di ipersecrezione delle cellule tiroidee, dietro stimoli abnormi esercitati su di esse dalle sostanze tossiche circolanti nell'organismo nelle condizioni morbose or ora rammentate. —

Le *conclusioni* che si possono ricavare dalle mie ricerche sono le seguenti:

Nei casi di grave autointossicazione la secrezione granulare delle cellule epiteliali della tiroide è suscettibile di modificarsi notevolmente, aumentando in modo considerevole di numero e talvolta anche di volume i granuli fucsinofili. Questo aumento è massimo nei casi di avvelenamento uremico, consecutivo a nefrectomia bilaterale, e si verifica (per quanto in più modico grado) nella itterizia da legatura del coledoco e nell'occlusione dell'intestino.

Nel diabete sperimentale si ha piuttosto una diminuzione nella secrezione granulare, mentre si ha un moderato aumento della sostanza colloide.

Nell'avvelenamento tetanico l'attività secretoria delle cellule epiteliali della tiroide è considerevolmente aumentata.

Nel gozzo cistico la diminuzione di numero delle granulazioni è proporzionale al grado di atrofia degli epiteli tiroidei.

Nel gozzo parenchimatoso il contenuto in granuli fucsinofili è in complesso aumentato e l'aumento è più cospicuo negli alveoli neoformati.

Il fatto da me osservato, che cioè è specialmente il secreto granulare fucsinofilo quello che subisce le maggiori modificazioni nei casi di grave intossicazione, potrebbe far pensare che detti granuli stiano in rapporto colla funzione, ancora poco conosciuta, a secrezione interna della ghiandola tiroide.

Bibliografia.

Una estesa bibliografia sulla tiroide in rapporto alle intossicazioni acute e alle infezioni si trova in un recente lavoro di De Quervain, Die akute, nicht eiterige Thyreoiditis etc., Fischer, Jena, 1904.

1. Galeotti, Beitrag zur Kenntniss der Sekretionserscheinungen in den Epithelzellen der Schilddrüse. (Arch. f. mikroskopische Anatomie und Entwickelungsgeschichte, Bd. XXXXVIII, 1896).

2. ERDHEIM, Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyroidea, etc. (Beiträge zur path. Anat. und allgem. Pathol., XXXIII, Bd. 1903).
3. ELKES, Der Bau der Schildrüse um die Zeit der Geburt. (Arbeit aus dem path. Inst. Tübingen, Bd. 4, 1904, Heft. 3, p. 321).
4. LANGENDORFF, Beiträge zur Kenntniss der Schilddrüse. (Archiv. für Anat. u. Physiologie, 1889).
5. HÜRTHLE, Beiträge zur Kenntniss des Sekretionsvorganges in der Schilddrüse. (Arch. f. d. gesammte Physiol., Bd. 56, 1894).
6. BABER citato da ERDHEIM (v. n. 2).
7. ZIELINSKA, Beiträge zur Kenntniss der normalen und strumösen Schilddrüse des Menschen und des Hundes. (Virch. Arch., Bd. 136, p. 170. 1894).
8. ANDERSSON, Zur Kenntniss der Morphologie der Schilddrüse. (Arch. f. Anat. u. Physiol., 1894).
9. MÜLLER, Beiträge z Histologie der normalen und erkrankten Schilddrüse. (Ziegler Beiträge, XIX, 1896, p. 127).
10. KÖLLIKER-EBNER, Gewebelehre, 1899, Bd. 3, p. 316.
11. SATA, Ueber das Vorkommen von Fett in pathologischen Geweben. (Ziegl. Beitr., Bd. XXVIII, 1901, p. 468).
12. HÄMIG, Anatomische Untersuchungen über Morbus Basedowii. (Archiv. für Kl. Chirurg., Bd. 55, 1899).
13. EHRICH, Klinische und anatomische Beiträge zur Kenntniss des Morbus Basedowii. (Beitr. z. kl. chirurg., Bd. 28, 1900).
14. LÜBCKE. Beiträge zur Kenntniss der Schilddrüse. (Virchow's Arch., Bd. 167, 1902, p. 490).
15. LIVINI, Della terminazione dei nervi nella tiroide e delle fessure pericellulari nelle vescicole tiroidee. (Sperimentale, Anno LIII, fasc. III).
16. LUCIANI, Fisiologia dell'uomo. (Soc. Editrice libraria, Milano, 1901).
17. COLZI, Sulla estirpazione della tiroide. (Lo Sperimentale, Firenze, 1884).
18. ROGOWITSCH, Archives slaves de Biologie, vol. III.
19. FANO e ZANDA, Contributo alla fisiologia del corpo tiroide. (Archivio per le scienze mediche, XXII, 1889).
20. LUSENA, Fisiopatologia dell'apparecchio tiro-paratiroideo, Firenze, 1899.
21. DUTTO e LO MONACO, Rendiconto della R. Accademia dei Lincei, 1895.
22. BALDI, Bollettino della Soc. Medico-Chirurgica di Pavia, 1898.

Spiegazione delle figure.

(Koristka, obbiettivo immers. omog. $^1/_{12}$, oculare III).

FIGURA I. — Tiroide di coniglio normale.

FIGURA II. — Tiroide di coniglio nefrectomizzato, sopravvissuto 54 ore. Forte aumento dei granuli fucsinofili nell'interno delle cellule tiroidee.

FIGURA III. — Una vescicola tiroidea di un gozzo parenchimatoso. Il contenuto granulare delle cellule è alquanto aumentato.

FIGURA IV. — Gozzo cistico. Vescicole tiroidee fortemente distese. La maggior parte delle cellule sono ridotte di volume e povere di granuli.

FIGURA V. — Tiroide di cane morto per occlusione intestinale. Aumento notevole dei granuli fucsinofili nelle cellule tiroidee.

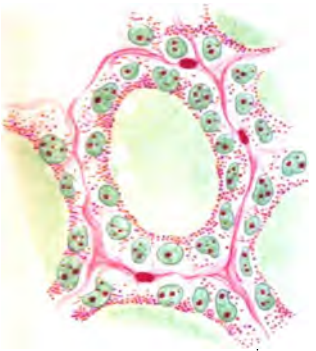


Fig. I

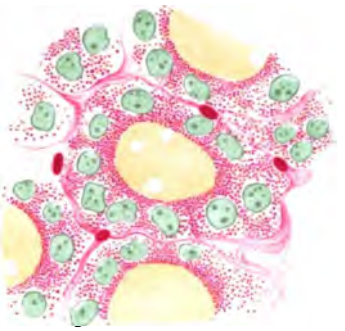


Fig. II

Fig. III

Fig. IV.

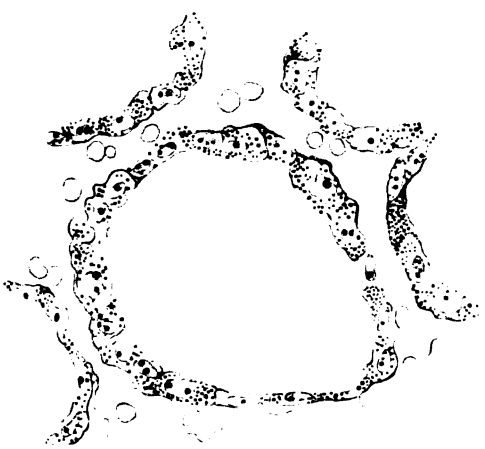


Fig. V

RICERCHE SULLA FORMAZIONE DI IDROSOLI INORGANICI IN PRESENZA DI PROTEINE

DEL DOTT. AMEDEO HERLITZKA, LIBERO DOCENTE E ASSISTENTE
NEL LABORATORIO DI FISIOLOGIA DI TORINO.

Riferisco qui brevemente su alcune ricerche fatte per studiare l'azione che le proteine esercitano sulla formazione di idrosoli inorganici e sopratutto sulla formazione dell'idrosole di ferrocianuro ferrico, e ciò sopratutto per studiare come si comportino le proteine dell'organismo rispetto a quelle reazioni chimiche, che determinano in condizioni comuni la formazione di un precipitato amorfo. Ho scelto quale sostanza per le mie ricerche il ferrocianuro ferrico perchè appunto sul comportamento del ferro, sopratutto nel siero si è costruito tutto l'edifizio dottrinale delle combinazioni salino proteiche. Questa dottrina, trasse fondamento dalle note esperienze di *Cl. Bernard*, sulla scomparsa della reazione del ferro aggiunto al siero di sangue; ma il valore di questo esperimento ha subìto recentemente una non lieve scossa sopratutto per le ricerche di *Fano* ed *Enriquez* (1), i quali sottoposero ad una accurata critica sperimentale i fatti fondamentali della dottrina stessa.

Gli autori, che vengono alla conclusione, per noi importantissima, che in un mezzo colloidale le reazioni chimiche si fanno in un modo diverso che nelle soluzioni comuni, dimostrarono, che per buona parte la reazione del ferro è impedita nel siero dalla presenza dei fosfati, che, determinando la formazione del fosfato ferrico, sottrae la massima parte dell'ione $Fe^{\cdots}$ dalla soluzione. Infatti nel siero dializzato, la rea-

zione del ferriione è molto più evidente che nel siero comune. Pure anche in quest' ultimo una parte dell' ione $Fe^{\cdots}$ sembra scomparire; difatti le ricerche fatte sulla conducibilità elettrica di siero dializzato, dimostrarono che l' aggiunta di una soluzione isoconduttrice di cloruro ferrico, determina un aumento della resistenza. Senonchè la presenza dei colloidi nel siero — come in una soluzione di gomma — può determinare un aumento della resistenza elettrica della soluzione di cloruro ferrico, senza che il ione $Fe^{\cdots}$ sia scomparso dalla soluzione.

Gli autori in un autoriassunto (3) così concludono questa parte del loro lavoro, più importante per le presenti ricerche: « che una parte del ferro viene sottratto alle soluzioni come fosfato ferrico e che lo stato colloidale del siero può renderci conto, nei limiti dei valori trovati, delle differenze di resistenza, invero molto piccole, da essi riscontrate. Ma chi ben guardi ai molti fatti che si osservano in conseguenza della mescolanza di siero con sali di ferro, dovrà riconoscere che siamo in un campo circondato da incognite, e che sarebbe, pel momento almeno, prematuro l' affermare che i sali di ferro si combinano con i corpi proteici del siero, non ostante la sparizione della reazione del ferro, il fatto che il precipitato di prussiato può ridisciogliersi nel siero stesso e che nel siero non privato dei suoi corpi proteici non si osserva il precipitato di fosfato di ferro ».

Noi vediamo in queste conclusioni accennato alla solubilità del precipitato di ferrocianuro ferrico e di fosfato ferrico nel siero.

La solubilità di precipitati amorfi in sostanze colloidi è stata studiata da vari autori e per varie sostanze.

Tra gli studi e le osservazioni fatte su questo argomento e che più ci interessano sieno qui ricordate anzitutto quelle di *Lobry De Bruyn* (3), il quale ottenne, unendo gli ioni $Ag^{\cdot}$ e CrO_4', $Ag^{\cdot}$ e Cl', $Fe^{\cdots}$ e $Fe(CN)_6''''$ ecc. in una soluzione di gelatina al 10 %, un liquido per nulla torbido; invece dei comuni precipitati amorfi si ottiene adunque un idrosole dei rispettivi sali.

Cohen (5) aveva già prima dimostrato, che in una solu-

zione di gelatina, sebbene non si abbia che un finissimo precipitato per l'aggiunta di $Ag^{\cdot}$ a Br', pure la reazione tra questi due ioni è completa, come è dimostrato dalla conducibilità elettrica.

Bredig (5) poi ha mostrato che piccole quantità di gelatina impediscono la precipitazione dell'argento colloidale per aggiunta di elettroliti, e *Zsigmondy* (6) ha dimostrato la stessa azione sulle soluzioni di oro colloidale per molte sostanze colloidi.

Ma *Lobry de Bruyn* (7) ha dimostrato che anche in soluzioni molto concentrate di saccarosio, alcuni precipitati amorfi o non si formano o si formano con grande lentezza, così il cloruro e il cromato d'argento e lo zolfo dall'acido tiosolforico.

Paal (8) infine ottiene, sciogliendo il sale argentico dell'acido protalbinico o lisalbinico in alcali caustici, l'ossido idrato d'argento non precipitato, ma disciolto in forma colloidale per l'azione protettiva del derivato proteico. Lo stesso si osserva anche per il mercurio (9). Sottoponendo poi la soluzione colloidale di idrossido d'argento ad una riduzione mediante il calore, si ottiene una soluzione colloidale d'argento (10). Se ad un sale dell'acido lisalbinico o protalbinico si aggiunge idrato sodico in eccesso e poi cloruro d'oro, si ottiene una soluzione colloidale d'oro (11).

Per quanto riguarda la formazione di idrosole di bleu di prussia, va ancora ricordato che questo si può avere sciogliendo il precipitato in acido ossalico e dializzando poscia.

Per studiare l'azione delle proteine native sulla formazione di idrosoli inorganici, mi sono servito di una soluzione di bianco d'uovo diluito un numero vario di volte (10 o più), attraverso la quale si era fatta passare una corrente di anidride carbonica per precipitare l'ovoglobulina. Nella soluzione dunque si aveva l'ovalbumina e l'ovomucoide. La prima per la massima parte degli autori è una proteina, ma se anche la si voglia considerare con *Hammarsten*, quale glicoproteide, ciò nulla cambia nella portata di questi esperimenti. L'ovomucoide poi per ragioni che vedremo più oltre, non può esser

considerato come avente una grande azione sulla formazione dell' idrosole.

Per ottenere la formazione del prussiato ferrico, mi sono servito di una soluzione di cloruro ferrico $\frac{N}{10}$ e di una soluzione equivalente di ferrocianuro sodico parecchie volte ricristallizzato e perfettamente puro. La soluzione di cloruro ferrico era quasi totalmente neutralizzata con una soluzione di idrato sodico molto diluito; naturalmente però dopo un tempo breve, la soluzione diveniva acida per processo idrolitico, mentre si formava l' idrossido di ferro colloidale.

Vedremo più sotto come diversamente si comportino la soluzione quasi totalmente neutralizzata e la soluzione che ha subìto il processo idrolitico. In altri casi mi sono servito di soluzioni di percloruro di ferro non neutralizzato. Naturalmente la soluzione ferrica e quella di ferrocianuro si mescolavano sempre in volumi eguali per evitare la formazione di bleu di prussia solubile.

Se ad una soluzione di ovoalbumina si aggiungono parti eguali tra di loro della soluzione di cloruro ferrico (che chiamerò per brevità soluzione (A), neutralizzata appena preparata e della soluzione di ferrocianuro sodico (B), si ottiene, quando il volume di queste due soluzioni stia entro certi limiti, un liquido azzurro intenso perfettamente privo di parti sospese.

Vediamo una prima serie di esperimenti per orientarci nell' argomento:

Soluzione di ovoalbumina all' 1,552 °/₀ (soluzione C). [1].

Soluzione A appena preparata e quasi neutra.

C 10 cmc.	A e B	0,15	cmc.	leggero precipitato
C 5 cmc.	A e B	0, 2	cmc.	liquido limpido
Id.	id.	0, 3	»	id.
Id.	id.	0, 4	»	id.
Id.	id.	0, 6	»	id.
Id.	id.	1, 0	»	id.

[1] La concentrazione è determinata per la sola ovoalbumina e non si tien conto dell' ovomucoide presente.

Questi esperimenti sono fatti aggiungendo a C prima B e poi A. Il liquido contenente il prussiato disciolto viene filtrato; il filtrato è limpidissimo e sul filtro non rimane alcun precipitato.

Già da questi primi esperimenti vediamo che l'ovalbumina tiene disciolto il prussiato, quando le due soluzioni A e B si aggiungano in determinate quantità. Quando queste sieno troppo piccole si ha un precipitato.

Vedremo ripetersi questo fatto in altri esperimenti. Che si tratti realmente di un precipitato di prussiato disciolto è dimostrato all'evidenza dal colore del liquido e poi da un'altra osservazione: se cioè si aggiungono tra di loro le sole soluzioni A e B si forma un precipitato completo; se ora si aggiunge la soluzione di albumina in quantità conveniente il precipitato si ridiscioglie.

Vediamo qualche altro esperimento:

1. Alla soluzione filtrata di prussiato di ferro (A e B 1,0 cmc. C 5,0 cmc.) si aggiunge alcool; si ottiene subito un abbondante precipitato azzurro e il liquido sovrastante rimane incoloro.

2. Ad un'altra parte della stessa soluzione si aggiunge una soluzione concentrata di cloruro sodico: subito non si osserva alcun cambiamento, ma dopo mezz'ora si ha un precipitato azzurro.

3. Aggiungendo al liquido azzurro limpido una soluzione di acido cloridrico, per modo che il titolo dell'acido sia portato al 0,3 %, si ottiene subito un precipitato azzurro mentre il liquido sovrastante rimane incoloro.

4. Facendo coagulare al calore l'albumina questa rimane colorata in azzurro mentre il liquido sovrastante è incoloro.

5. Per l'aggiunta di pepsina con tracce di acido cloridrico non si ha alcun cambiamento; dopo una permanenza di due ore nel termostato si ha un precipitato azzurro, mentre il liquido è incoloro.

6. Al liquido limpido azzurro si aggiunge una punta di coltello di papaiotina Merck, e non si ha alcun cambiamento. Si mette nel termostato. Dopo una permanenza di 20 minuti si trova un precipitato azzurro. Il filtrato limpidissimo

è appena colorato in giallognolo, quasi incoloro. Dà la reazione del biurato ancora violetta. Al calore lievissimo coagulo.

7. Con la papaiotina a freddo dopo 1–2 ore non si ha precipitato. Dopo 17 ore si trova un precipitato azzurro. Va notato che la soluzione di papaiotina è perfettamente neutra.

Risulta da queste prove, che dall'idrosol di prussiato ferrico si forma l'idrogel per aggiunta di acido cloridrico diluito e per aggiunta di cloruro sodico in soluzione concentrata (anche quando questa non determini la precipitazione della sostanza proteica), inoltre per quei fattori che allontanano colla soluzione la sostanza proteica (prove 1 e 4) o che la depolimerizzano anche solo in parte (prove 5, 6 e 7).

Ho voluto a questo proposito provare se una soluzione di peptone fosse capace a disciogliere il ferrocianuro ferrico. Ecco una serie di prove:

8. Soluz. di peptone al 5 °/₀	cmc. 5.	Soluz. A e B	0,1.	Precipitato
»	»	»	»	0,2	»
»	»	»	»	0,3	»

In tutti tre i casi alla soluzione di peptone si aggiunge prima la soluzione di ferrocianuro sodico (B) e poi quella di cloruro ferrico (A). In una seconda serie invertendo l'ordine in cui si aggiungono le soluzioni i risultati sono identici. Il volume del precipitato è proporzionale al volume delle soluzioni A e B impiegato.

Questo risultato è una controprova del risultato delle prove 5, 6 e 7, che cioè la proteina depolimerizzata non è capace di tenere disciolto il prussiato ferrico.

Quale riprova degli esperimenti 1 e 4 e per vedere se qualche altra sostanza oltre l'ovoalbumina determinasse nei liquidi adoperati la formazione dell'idrosol, eseguii la prova seguente:

9. La soluzione di ovoalbumina si acidifica con una goccia di acido acetico molto diluito, e si fa coagulare al calore la proteina. Il filtrato viene esattissimamente neutralizzato. A 5 cmc. di questa soluzione si aggiungono cmc. 0,5 delle soluzioni A e B. Si ottiene un precipitato azzurro, mentre il liquido rimane incoloro.

La prova fatta invece con la soluzione di albumina non coagulata, usando i reattivi nelle stesse proporzioni, dà un liquido limpido fortemente colorato in azzurro.

Evidentemente nella soluzione l'ovomucoide esistente e che non coagula non discioglie il prussiato ferrico.

10. Un altro argomento che ho voluto esaminare è i limiti entro i quali si forma l'idrosol del prussiato ferrico in presenza dell'albumina.

Ecco alcune tabelle a questo proposito:

TABELLA I.

Soluzione di ovalbumina all'1,552 %.

A 5 cmc. di questa soluzione si aggiunge la soluzione B e poi quella A nelle quantità qui sotto indicate:

cmc. di A e B	*Osservazioni*
0,1	liquido limpido, colorazione verdastra
0,2	liquido limpido verde azzurro
0,3	liquido limpido azzurro intenso
0,4	idem
0,5	idem
0,75	idem
1,0	idem
1,5	precipitato parziale, liquido intensamente colorato
2,0	precipitato molto più abbondante, liquido debolmente colorato
2,5	idem
3,0	precipitato completo, liquido incoloro.

TABELLA II.

Soluzione di albumina all'1,58 %.

La soluzione di cloruro ferrico è fatta già da qualche giorno ed è alquanto più acida che nell'esperimento precedente.

A 5 cmc. di soluzione di albumina si aggiungono B ed A.

cmc.	*Osservazioni*
0,1	limpido
0,2	idem
0,3	idem
0,4	idem
0,5	idem
0,6	idem
0,7	idem

cmc.	*Osservazioni*
0,8	tenuissimo precipitato
0,9	tenue precipitato
1,0	idem
1,1	precipitato abbondante liquido colorato in azzurro
1,2	idem
1,3	idem
1,4	precipitato abbondantissimo, quasi completo, liquido poco colorato.

Le osservazioni sono fatte il giorno dopo l'aggiunta delle varie soluzioni per evitare il pericolo, che sfuggissero all'osservazione precipitati molto tenui.

Negli esperimenti seguenti per poter più facilmente apprezzare la formazione o meno del precipitato, mi sono servito del seguente espediente. Una goccia del liquido da esaminare bene agitata si porta con una pipetta su un foglio di carta da filtro Schleicher e Schüll n. 627; il precipitato si arresta alla superficie della carta su cui è caduta la goccia, la parte disciolta si espande e forma un alone colorato più o meno intensamente. Il precipitato determina una colorazione da un lato solo della carta, la soluzione invece determina una colorazione uniforme nei due lati della carta.

L'intensità della colorazione del precipitato e rispettivamente dell'alone ci dà un criterio per giudicare dell'aumentare e del diminuire della concentrazione della soluzione.

TABELLA III.

Soluzione di albumina al 4,12 % 5 cmc.
Soluzione di cloruro ferrico nettamente acida.

A e B	*Osservazioni*
0,1	si ottiene un miscuglio giallo-verdastro; precipitato completo
0,2	precipitato tenue, alone leggermente verde-azzurro
0,3	precipitato più abbondante, l'alone è pure più intensamente colorato
0,4-1,0	l'alone va diventando sempre più intensamente colorato, anche il precipitato aumenta sempre più.

Da 1,0 in poi l'alone va sempre più diminuendo di intensità mentre il precipitato va sempre più aumentando.

A e B	*Osservazioni*
3,0	alone pallidissimo
4,0	alone quasi scomparso
5,0	alone perfettamente incolore
1,2	alone come a 0,6
2,0	alone come a 0,5
3,0	alone come a 0,3.

Osservazioni fatte aggiungendo A e B (prima B poi A) nelle proporzioni seguenti: 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,8, 1, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2, 2,2 2,4, 2,6, 3, 4, 5.

Dai dati suesposti risulta, che l'idrosol di prussiato è nullo a 0,1 di A e B su 5 di soluzione di albumina, va aumentando rapidamente fino a 1 e diminuendo lentamente fino a 5.

TABELLA IV.

Soluzione di albumina all'0,807 % 5 cmc.
Soluzione A come nell'osservazione precedente.

A e B	*Osservazioni*
0,1	soluzione completa
0,2	idem
0,3	precipitato.

L'intensità della colorazione dell'alone aumenta fino a 0,7 poi diminuisce fino a 1,1 dove è appena riconoscibile. Il precipitato va aumentando naturalmente sempre.

L'alone a 0,8 è come 0,5
» 0,9 » 0,2
» 1 è più pallido che a 0,1.

Osservazioni fatte ogni decimo di centimetro cubo.

Da queste osservazioni risulta che l'idrosol va anzitutto aumentando con l'aumentare del prussiato formatosi fino ad un certo limite, e quindi diminuisce fino a ridursi a zero.

Su questi risultati dovremo ritornare più tardi più minutamente.

11. È noto che un gran numero di ricercatori asserisce, che aggiungendo al siero di sangue prima il ferrocianuro e poi il cloruro ferrico si ha la reazione del ferro, mentre questa manca quando si inverta l'ordine in cui si aggiungono i reat-

tivi. Ho creduto perciò utile di ricercare se l'idrosol di ferrocianuro ferrico si formi nella stessa maniera o no quando si aggiunga prima l'uno o l'altro dei due reattivi.

La tabella seguente si riferisce a questa ricerca; essa va confrontata con la tabella I, la quale, come ho già osservato, si riferisce a osservazioni fatte aggiungendo prima il ferrocianuro sodico e poi il percloruro. La tabella V invece riporta i dati ottenuti aggiungendo prima il percloruro di ferro. Del rimanente si tratta di osservazioni parallele, fatte con le stesse soluzioni di albumina e di cloruro ferrico ed eseguite nello stesso giorno.

TABELLA V.

Numeri	Vol. di A	Resultato dell'aggiunta di A all'albumina	Vol. di B	Resultato dell'aggiunta di B all'albumina + A
1	0,1	nessun precipitato	0,1	liquido limpido verdastro.
2	0,2	precipitato intenso	0,2	precipitato verde sporco che scompare agitando; rimane un liquido azzurro verde limpido.
3	0,3	precipitato giallo intenso come se tutto il liquido fosse coagulato	0,3	precipitato verde sporco che diventa sempre più azzurro intenso. Dopo un minuto si ha un liquido limpido azzurro intenso.
4	0,4	leggero precipitato	0,4	intenso precipitato verdastro scuro che diventa, agitando, azzurro e si scioglie completamente in un minuto.
5	0,5	tenue precipitato	0,2	precipitato intenso verde azzurro.
			nuova aggiunta 0,15	il precipitato permane.
			nuova aggiunta 0,15	il precipitato dura per qualche tempo ma in capo a 2' è disciolto.
6	0,5	idem	0,5	si aggiunge in una sol volta precipitato verdastro azzurro intenso che si scioglie in circa 1'.
7 e 8	Si ripetono i due esperimenti precedenti con gli stessi risultati.			
9	0,75	limpido	0,75	precipitato turchino che si scioglie in qualche minuto.

Da questa tabella risulta che aggiungendo prima la soluzione di percloruro all' albumina e poi quella di ferrocianuro il risultato finale non è diverso da quello che si ottiene aggiungendo i reattivi in ordine inverso. Solo si forma generalmente un precipitato che scompare soltanto dopo qualche tempo. A questo proposito va notato che per l'aggiunta di cloruro ferrico alla soluzione di albumina dapprima — per piccolissimi volumi della soluzione ferrica — non si ha precipitato; questo si forma poi per un' aggiunta ulteriore della soluzione stessa, e quando questa raggiunga una certa quantità il precipitato si discioglie. Questo ci spiega il comportamento della soluzione di albumina con cloruro ferrico quando si aggiunga il ferrocianuro. Se esiste già un precipitato nella soluzione si ha dapprima la formazione di bleu di prussia, che mescolato al precipitato giallo preformato dà una colorazione verdastra. Diminuendo la concentrazione dell' ione ferrico nella soluzione, una parte del precipitato si discioglie e il ferro viene fissato dall' ione ferrocianidrico; perciò la soluzione diventa sempre più azzurra finchè tutto il precipitato giallo è disciolto e tutto il ferro è stato fissato in forma di bleu di prussia. Quando invece il cloruro ferrico si trova in quantità maggiore, per modo che non esista il precipitato giallo, il ione ferrocianidrico legando una parte dell' ione ferrico ne fa diminuire la concentrazione e quindi si determina un precipitato ferrico-proteico; poi diminuendo ancora più la concentrazione del ferro si ha il processo accennato più sopra. Che ciò avvenga nel modo ora descritto è provato dalle osservazioni 5 e 7 della tabella V. Se alla soluzione di albumina contenente cloruro ferrico, nella quale si abbia un tenue precipitato appena, si aggiunga una piccola quantità di ferrocianuro tale, che non possa fissare che una parte del ferro, si ha un precipitato proteico abbondante; una aggiunta ulteriore di ferrocianuro tale, che tutto il ferro ne venga fissato, determina la scomparsa del precipitato.

12. Se alla soluzione di albumina contenente cloruro ferrico il ferrocianuro viene aggiunto subito, abbiamo veduto che l' idrosol si forma, come se il ferrocianuro fosse

aggiunto prima. Ho voluto però anche esaminare, se ciò avviene anche quando il cloruro ferrico rimanga per un tempo più lungo a contatto della soluzione di albumina.

Ecco i risultati di due esperienze.

TABELLA VI.

Soluzione di albumina all' 1,522 %.

Soluzione A (quasi neutro) si aggiunge a 5 cmc della soluzione di albumina. Dopo due ore si aggiunge un egual volume di B.

Numero	Volume di A e di B	Effetto dell' aggiunta di A	Effetto dell' aggiunta di B
1	0,2	precipitato	precipitato verde che col tempo va diventando turchino. Dopo 7' il precipitato è quasi sciolto.
2	0,3	idem	idem. La colorazione azzurra si fa più rapidamente; il precipitato però si scioglie più lentamente e incompletamente.
3	0,4	limpido	idem. Il precipitato si scioglie meno.
4	0,5	idem	idem. Il precipitato si scioglie ancora meno.

TABELLA VII.

Soluzione di albumina all' 0,807 %.

Soluzione A leggermente acida. (Per i limiti della formazione dell' idrosol v. Tabella IV).

Soluzione di albumina	Soluzione A e B	Tempo trascorso tra l' aggiunta di A e quella di B	*Osservazioni*
5 cmc.	0,2	40'	precipitato verde che col tempo diventa azzurro e si scioglie in parte.
5 cmc.	0,2	80'	precipitato verde-azzurro completo.
5 cmc.	0,3	40'	precipitato completo prima verde poi azzurro.
5 cmc.	0,3	80'	precipitato completo azzurro.

Noi vediamo dunque che quando il percloruro di ferro rimane per qualche tempo a contatto con l'albumina, le condizioni del colloide sono profondamente mutate, e esso non è più capace di determinare la formazione dell'idrosol di ferrocianuro ferrico, senza però che la presenza dell'ione ferrico sia mascherata. Questo fatto si può pure spiegare pensando che la presenza del sale ferrico determini un agglutinamento nella soluzione di albumina, quindi uno stato vicino all'idrogel, quand'anche non si abbia un precipitato; per questa diminuzione dello stato di sol per l'albumina, questa perde anche in parte o del tutto la capacità di tenere in soluzione il ferrocianuro ferrico. Però non mi è possibile qui analizzare più da vicino questo fatto.

13. Da numerosi fatti, tra quelli fin qui riferiti, si acquista la convinzione che la formazione dell'idrosol stia in un qualche rapporto con la concentrazione dell'albumina.

Per esaminare questo problema ho aggiunto quantità eguali di A e B a 5 cmc. di soluzioni di albumina variamente diluita.

Ecco alcune tabelle riassuntive:

TABELLA VIII.

Volume di A e B	Soluzione di albumina D all' 1,58 °/₀	1 Soluzione D + 1 H_2O	1 Soluzione D + 3 H_2O	1 Soluzione D + 7 H_2O
0,1	limpido	limpido	?	?
0,2	idem	idem	tenuissimo precipitato	tenue precipitato.
0,3	idem	idem	tenue precipitato	idem
0,4	idem	tenuissimo precipitato	precipitato, liquido colorato	—
0,5	idem	idem	idem	precipitato, liquido colorato.
0,6	idem	precipitato tenue	precipitato, liquido appena colorato.	—
0,7	idem	precipitato abbondante, liquido colorato poco intensamente.	—	precipitato, liquido incoloro.
0,8	tenuissimo precipitato	precipitato, liquido incoloro	precipitato, liquido incoloro.	
0,9	tenue precipitato.			
1,0	idem			
1,1	precipitato abbondante, liquido colorato in azzurro.			
1,2	idem			
1,3	idem			
1,4	precipitato abbondantissimo, liquido poco colorato.			

TABELLA IX. — 5 cmc. di soluzione di albumina.

Volume di A e B	Soluzione E al 4,52 %	1 Soluzione E + 1 H_2O	1 Soluzione E + 3 H_2O	1 Soluzione E + 7 H_2O
0,1	precipitato	Soluzione, colore verdastro.	soluzione azzurra	tenue precipitato.
0,2	precipitato tenue, alone verde azzurro	leggero precipitato, l'alone cresce e cresce anche il precipitato	l'alone aumenta e cresce il precipitato	l'alone aumenta.
0,3	il precipitato va sempre aumentando in quantità assoluta. Aumenta anche l'alone colorato.	idem	idem	idem
0,4				
0,5	idem	idem	*massimo di intensità dell'alone*	*massimo di intensità dell'alone.*
0,6	idem	*massimo di intensità dell'alone*	l'alone diminuisce	l'alone diminuisce.
0,8	idem	l'intensità dell'alone diminuisce	idem	idem
1,0	*massimo d'intensità dell'alone*	idem	idem	alone pallidissimo.
1,2	l'intensità dell'alone diminuisce	idem	idem	alone quasi irriconoscibile.
1,4				
1,6				
1,8	idem	idem	l'alone è appena accennato	
2,0	idem	idem	l'alone è quasi scomparso.	
2,2	idem	idem		
2,4	idem	idem		
2,6	idem	l'alone è appena accennato		
3	alone pallidissimo	l'alone scomparso.		
4	alone quasi scomparso.			
5	alone scomparso.			

Con altre soluzioni iniziali di albumina la diluizione determina la stessa diminuzione di solubilità del ferrocianuro ferrico.

Dai dati raccolti risulta che la solubilità del ferrocianuro ferrico è presso a poco proporzionale alla concentrazione dell' albumina.

14. Ho voluto ricercare come si modifichi l' attrito interno della soluzione di albumina per la formazione dell' idrosol di ferrocianuro ferrico. A questo scopo mi sono servito di un viscosimetro verticale misurando il tempo di deflusso libero a temperatura costante e portando nel viscosimetro 3 cmc. di liquido.

Il valore di η è calcolato dalla nota formola

$$\eta = \eta_0 \frac{s\,t}{s_0\,t_0}$$

e mettendo η_0 ed s_0 per l'acqua distillata uguale ad uno

$$\eta = \frac{s\,t}{t_0}$$

dove s è il peso specifico del liquido e t e t_0 i tempi di deflusso del liquido da esaminare e dell' acqua distillata.

Riporto qui i resultati di due esperienze:

TABELLA X.

Soluzione	t (in secondi)	s	η	*Osservazioni*
Acqua distillata	112,4	1	1	temperat. = 13°.
Soluzioni di albumina 1,58 %	118,4	1,006	1,0928	
Soluzione di albumina 5 cmc. + soluzione di ferrocianuro sodico 0,75 cmc.	117,8	1,0076	1,0949	
Soluzione di albumina 5 cmc. + soluzione di cloruro ferrico 0,75 cmc.	120	1,0094	1,1166	
Le due soluzioni precedenti mescolate tra di loro	124	1 0081	1,1535	liquido azzurro limpido.

TABELLA XI.

Soluzione	t	s	η	*Osservazioni*
Acqua distillata	108,25	1,000	1	temperat. = 13°,5
Soluzione albumina 4,52 %	136	1,0152	1,273	
Soluzione albumina cmc. 15 + B cmc. 3	131	1,0156	1,227	
Soluzione albumina cmc. 30 + B cmc. 3 + A cmc 3	147,2	1,0164	1,380	soluzione filtrata. Soluzione albumina 15 cmc. + 3 cmc. A danno precipitato.

Da queste osservazioni risulta che la formazione del ferrocianuro ferrico nella soluzione di albumina determina un aumento apprezzabilissimo della viscosità.

15. Per determinare infine in quale stato il ferrocianuro ferrico si trova nella soluzione, ho determinata la conducibilità elettrica della soluzione di albumina nella quale si trova sciolto il ferrocianuro ferrico.

Quale recipiente di resistenza mi sono servito di un recipiente di *Henri* a elettrodi verticali.

Riporto qui un' esperienza:

1) Soluzione di albumina G al 1,56 % $\varkappa = \frac{1}{264,67}$

2) 5 cmc. soluz. G + 0,5 di A. . . . . $\varkappa = \frac{1}{120,16}$

3) 5 cmc. soluz. G + 0,5 di B. . . . . $\varkappa = \frac{1}{121,68}$

4) mescolando 2 e 3 (liquido perfettamente limpido). . . . . $\varkappa = \frac{1}{132,55}$

Altri esperimenti diedero gli stessi risultati.

Evidentemente scompare dalla soluzione un certo numero di ioni per la formazione del ferrocianuro ferrico.

16. Anche il ferrocianuro di rame si scioglie nelle soluzioni di albumina. Non ho però esaminato più davvicino tali soluzioni.

Da tutte queste ricerche risulta chiaramente, che nelle soluzioni di albumina si scioglie il ferrocianuro ferrico formando soluzioni di un colore azzurro intenso. La quantità di ferrocianuro che si scioglie è proporzionale alla concentrazione dell' albumina. Si tratta qui di un idrosol di ferrocianuro, come è dimostrato dall' aumento della viscosità e della resistenza elettrica, che per diverse cause può esser trasformato in idrogel, e ciò sia per l' aggiunta di elettroliti sia per tutte quelle cause che fanno diminuire la concentrazione dell' albumina (coagulazione, precipitazione) come pure per ogni depolimerizzazione anche iniziale della proteina. L' idrosol non si forma neppure più quando nella soluzione di albumina le molecole di quest' ultima hanno subìto una azione probabilmente agglutinante per opera del cloruro ferrico. Con l'aumentare della concentrazione del ferrocianuro ferrico si ha dapprima un aumento nella concentrazione dell' idrosol, ma poi la concentrazione di quest' ultimo diminuisce fino a esser ridotta praticamente a zero. Si tratta insomma di uno stato di equilibrio invertibile tra l' idrosol e l' idrogel di ferrocianuro ferrico: questo equilibrio è spostato a favore dell' idrogel dall' aggiunta di elettroliti, e in special modo di acidi, e da una concentrazione troppo grande di ferrocianuro ferrico; è spostato invece verso l' idrosol dalla concentrazione dell' albumina.

Torino, 14 aprile 1905.

Bibliografia.

1. Fano e Enriques, Rend. R. Acc. Lincei. Classe scienze fisiche, ecc. XII, 2° sem. 1903.
2. — Archivio di Fano, Vol. I, pag. 125-127.
3. C. A. Lobry de Bruyn, Receuil de trav. chim. des Pays Bas, 19, pag. 236, 1900.
4. E. Cohen, Eder's Jahrb. f. Photogr. 1895.
5. Citato secondo Hamburger.
6. R. Zsigmondy, Zeitschrift f. analyt. Chemie. Zsigmondy und Schulz, Hofmeister's Beiträge, Bd. 3.
7. C. A. Lobry de Bruyn, Ber. d. deut. Chem. Gesell., Bd. XXXV, S. 3079.
8-11. Paal, Ber d. deutsch. Chem. Gesell., Bd. XXXV, S. 2006 e seg.

[Dalla Clinica psichiatrica di Firenze, diretta dal Prof. E. Tanzi].

SUL REPERTO ISTOLOGICO DI UN SARCOMA DELLA PIA MADRE E SUL VALORE DI ALCUNE INCLUSIONI CELLULARI.

(Con una tavola).

Dott. FRANCESCO FRANCESCHI, assistente.

Nella *Rivista di patologia nervosa e mentale* (anno 1904, ottobre) ho riferito nel lavoro intitolato: « Il sonno patologico nei tumori cerebrali » un caso di sarcoma della pia madre encefalica, descrivendone i soli caratteri macroscopici ed i rapporti colla sostanza cerebrale e col sistema circolatorio della base del cervello. Ho tralasciato l'esame microscopico, richiedendo esso una certa larghezza di esposizione e di discussione per la quale mi sarei di troppo allontanato dall'argomento principale. Di questo reperto istologico mi occuperò nella presente nota.

Non sto qui a ripetere tutti i caratteri macroscopici del neoplasma. Qualora il lettore desiderasse conoscerli estesamente può trovarli esposti nel lavoro sopra citato. Per il fine attuale è sufficiente ch'io ricordi soltanto la sua forma sferoidale, le sue dimensioni presso a poco uguali a quelle di una grossa noce e la sua localizzazione nella regione optopeduncolare.

Il tumore è stato fissato in una soluzione di formolo al 10 °/₀ ed è stato trattato con numerosi metodi di colorazione, ai quali andrò man mano accennando nell'esposizione.

Per farmi un concetto dell'insieme del tumore ho praticato delle sezioni totali ed ho loro applicato la doppia colorazione dell'ematossilina-eosina. Questo procedimento ha messo

bene in chiaro essere il neoplasma per la massima parte colpito da un processo degenerativo. I rapporti quantitativi e topografici fra la parte degenerata e la parte integra si possono comparare a quelli che corrono fra il mesocarpio ed il pericarpio di un pomo. Al pericarpio corrisponde nel nostro caso il tessuto neoplastico integro, al mesocarpio la massa degenerata.

Per definire la natura del processo degenerativo ho applicato ad alcune sezioni totali del tumore i metodi della toluidina e della tionina per la ricerca della degenerazione mucosa, i metodi dell'iodio, del violetto di metile e del verde di metile per la ricerca della degenerazione amiloide; ma tutti questi procedimenti hanno dato un resultato negativo. Coll'eosina la massa degenerata ha preso nella massima parte un colore roseo opaco e solo in alcuni punti rosso splendente. Anche il metodo di *Van Gieson* ha messo bene in evidenza il contrasto fra le parti opache e quelle splendenti. Per la ricerca della degenerazione grassa ho usato l'acido osmico e qua e là ho osservato qualche zolla nera. Per la ricerca della fibrina ho impiegato il metodo di *Weigert*. In molti vasi ed in alcune zone, in cui la degenerazione è associata all'emorragia ho potuto rilevare una forte quantità di filamenti di fibrina bene colorati in bleu. In tutta la massa degenerata si rilevano col trattamento dell'ematossilina di *Ehrlich* numerosi accumoli di detriti nucleari e di emazie.

La zona periferica di tessuto neoplastico, osservata a piccolo ingrandimento appare costituita nella massima parte da un fitto intreccio di elementi connettivali allungati ed affusati. Nelle maglie di questa rete stanno annidate numerose cellule di forma rotonde, vescicolari con nucleo talora centrale, talora eccentrico. Usando l'ingrandimento forte si vede come queste cellule siano talora provviste di corti prolungamenti in numero di due o tre. I più lunghi di essi prendono parte alla costituzione della rete connettivale. Moltissime cellule di aspetto vescicolare portano inclusi dei corpi rotondi scurissimi, più piccoli del nucleo, dal quale si differenziano facilmente, oltre che per le dimensioni più piccole, per la colorazione molto più intensa,

per il loro aspetto omogeneo e per la forma perfettamente rotonda. Coll'obbiettivo ad immersione si vede con molta chiarezza che questi corpi occupano il centro di un vacuolo e sono provvisti alla periferia di un aloncino colorato dall'eosina in rosso splendente. (Fig. 1).

In alcuni tratti il tumore presenta una struttura che si allontana notevolmente da quella fino ad ora descritta (Fig. 2). In mezzo ad uno stroma connettivale assai ricco di nuclei si osservano alcune zone di una sostanza omogenea, nettamente delimitate dal tessuto connettivo e colorate coll'eosina in roseo splendente. Nelle sezioni colorate colla toluidina e colla tionina queste zone sono rimaste incolore. In questa sostanza omogenea sono contenute poche cellule vescicolari come quelle sopra descritte. In altre parti le zone omogenee non hanno confini ben netti (Fig. 3); esse non sono a contatto con un tessuto di fibrocellule connettivali allungate, le quali penetrano e scompaiono insensibilmente nella sostanza omogenea. Qualche fibra dopo essere penetrata assume un aspetto brillante e diviene meno distinta nei suoi contorni. Anche qui si vedono dei gruppi di cellule vescicolari che includono dei corpi uguali a quelli sopra descritti. Tali corpi si trovano anche al di fuori delle cellule nella sostanza omogenea. Il protoplasma di alcune cellule vescicolari è cribrato da numerosi vacuoli. (Fig. 1).

Per studiare la natura dei corpi inclusi ho applicato alle sezioni varî metodi atti alla colorazione dei parassiti e fra questi ricorderò il metodo di *Mann*, di *Romanowski*, di *Gisma*. Non ho potuto adoperare il metodo di *Sanfelice* specifico per i blastomiceti, essendo il tumore fissato in formolo. Con tutti questi procedimenti i corpi inclusi non hanno dato alcuna reazione caratteristica: essi hanno assunto il colore nucleare al centro ed il colore protoplasmatico alla periferia come le cellule del neoplasma; se non che il loro nucleo si è colorato molto più intensamente del nucleo delle cellule ed ha presentato un aspetto omogeno. Un resultato positivo è stato ottenuto col metodo di *Gram*, al quale i corpi inclusi hanno resistito interamente. (Fig. 4 *b*, *c*.). La zona più centrale si è colorata in bleu cupo intensissimo ed omogeneamente; la zona periferica coll'eosina

ha preso il solito colore roseo splendente. I nuclei delle cellule si sono completamente decolorati. Anche il metodo di *Gram* ha messo in evidenza qualcheduno di questi corpi al di fuori delle cellule. Oltre a ciò in alcuni elementi pressochè rotondi il nucleo, che ha le dimensioni un po' più grandi di quello dei corpi inclusi, si è colorato in un bleu meno forte, presentando un aspetto granulare. (Fig. 4 *a*). Questi elementi posseggono un alone di protoplasma più abbondante e meno splendente di quello dei corpi inclusi e che non ha il contorno nettamente rotondo.

Ho ricercato nel tessuto nervoso limitante il tumore ed in altri punti del cervello se esistessero elementi simili a quelli inclusi, ma ho ottenuto sempre resultato negativo.

Nei tratti, nei quali il tumore è ricoperto dalla pia madre questa presenta nelle sue maglie un numero straordinario di cellule endoteliali, delle quali molte contengono una quantità rilevante di pigmento. Per una certa estensione esiste uno spazio sottilissimo fra la superficie esterna del tumore e quella interna della pia madre. In alcuni punti le due superficie sono unite da proliferazioni endoteliali a guisa di ponti. In generale tuttavia non si può stabilire un confine netto fra la pia madre ed il tumore; si passa insensibilmente dall'endotelio interno della meninge nell'endotelio del neoplasma.

Il tumore è molto ricco di vasi. Questi non presentano nella massima parte le tuniche caratteristiche; ma sono spazî limitati dagli elementi neoplastici, talora ripieni di sangue, talora trombosati. Alcuni trombi sono in fase di organizzazione.

Anche nel tessuto neoplastico si notano qua e là piccole emorragie ed infiltrazioni parvicellulari, specialmente in prossimità dei vasi.

Dai fatti esposti resulta anzitutto che il tumore ha nelle sue diverse parti una variabilità ed una certa singolarità di struttura, alle quali mi pare giusto dare un rilievo speciale per il fatto di non aver trovato niente di simile in altre mie osservazioni di tumori connettivali e nemmeno nella consultazione di numerosi casi esistenti nella letteratura dell'argomento. Alla periferia del neoplasma abbiamo constatato un

tessuto di fibrocellule allungate e fusiformi intersecantesi per ordire una rete, nelle cui maglie sono contenuti numerosi elementi rotondi e vescicolari, aventi tutti i caratteri degli endoteli. Non tutta la periferia presenta questo aspetto; in qualche tratto abbiamo descritto uno stroma di connettivo adulto, interrotto qua e là da alcune zone di una sostanza omogenea, che per i suoi caratteri fisici e per la sua affinità verso certe materie coloranti deve ascriversi al gruppo delle sostanze ialine. Non vi ha dubbio che queste zone di sostanza ialina, esattamente delimitate dal tessuto connettivo e contenenti scarse cellule endoteliali offrono un aspetto del tutto singolare. In altre regioni sempre alla periferia del neoplasma sono state descritte altre zone di sostanza ialina, contenenti pure elementi endoteliali ed aventi per confine fibrocellule connettivali allungate, le quali passando nella sostanza degenerata, perdono la nettezza dei contorni ed acquistano un aspetto spiccatamente vitreo. La massa amorfa infine che costituisce la massima parte del tumore per i suoi caratteri fisici e per la proprietà di assumere certi colori deve interpretarsi come una estesa necrosi da coagulazione, interrotta qua e là da zolle di sostanza ialina e da accumuli di fibrina.

Dal richiamo di questi caratteri generali del neoplasma sorge evidente la diagnosi di sarcoma alveolare, per quanto in alcuni punti abbiamo osservato una struttura che non corrisponde affatto alla varietà menzionata, ma piuttosto a quella fibra-sarcomatosa. Probabilmente questi tratti, in cui il connettivo ha un aspetto adulto, sono parti più vecchie del neoplasma.

Per ciò che riguarda l'origine del tumore è assai facile convincersi osservando i rapporti esistenti tra il tessuto neoplastico e la pia madre, che gli endoteli della meninge rappresentano la sede d'inizio del neoplasma.

Adesso prendiamo in considerazione quei corpi, che abbiamo descritto nell'interno delle cellule endoteliali e vediamo quale sia l'interpretazione più plausibile che ad essi possiamo dare. Credo molto facile escludere che sieno prodotti di dege-

nerazione del protoplasma cellulare, inquantochè mal si comprende una piccolissima zona di degenerazione, che alla periferia assume i colori protoplasmatici ed al centro quelli nucleari tanto da dare l'impressione di una vera cellula. Secondariamente in alcune sedi, dove le cellule sono colpite da un processo di vacuolizzazione, abbiamo osservato qualcheduno di questi corpi in mezzo ad una massa omogenea di degenerazione, dove non è possibile intravedere alcuna struttura cellulare. Talora infine si è potuto constatare nel tessuto neoplastico ben conservato la presenza di questi corpi tanto al di dentro quanto al di fuori delle cellule endoteliali. Escluso il prodotto di degenerazione è logico che si debbono considerare queste inclusioni come elementi unicellulari provenienti o dal sangue, o dal tumore stesso, o dall'ambiente esterno.

Linfociti non sembrano anzitutto perchè non ne hanno i caratteri; questi elementi del sangue sono più grossi e possiedono un aloncino di protoplasma molto più sottile di quello dei corpi inclusi. Nelle zone poi del neoplasma, dove quasi tutte le cellule endoteliali contengono corpi inclusi, non esiste alcuna traccia d'infiltrazione parvicellulare e non è possibile rinvenire talora nemmeno uno di tali elementi al di fuori delle cellule; mentre in altre zone (specialmente in prossimità dei vasi) per quanto esistano delle piccole infiltrazioni parvicellulari, non abbiamo potuto osservare nelle cellule sarcomatose circonvicine alcuna inclusione.

Per le stesse ragioni escludo che sieno leucociti alterati e fagocitati.

Non resta dunque che interpretare questi corpi o come cellule del neoplasma col nucleo in fase regressiva (picnosi), fagocitate da altri elementi sarcomatosi, o come parassiti venuti dall'esterno.

In favore della prima ipotesi sta il fatto di avere osservato degli elementi neoplastici che potrebbero rappresentare come una fase meno avanzata del processo degenerativo del nucleo. Questi elementi (Fig. 4 *a*) hanno resistito al *Gram*, per quanto il nucleo non abbia assunto quella colorazione così intensa ed omogenea caratteristica dei corpi inclusi. Tuttavia il proto-

plasma mentre in quest'ultimi è scarso, brillante ed omogeneo, nei primi è più abbondante e finamente granuloso.

A sostegno dell'ipotesi che questi corpi inclusi sieno parassiti nessun argomento decisivo posso addurre, inquantochè è mia convinzione che gli aspetti morfologici e le colorazioni specifiche senza la prova biologica non hanno un rigoroso valore scientifico. Perciò è ovvio che io rinunzi a cercare la classe a cui questi presunti parassiti per il loro aspetto morfologico e per le loro reazioni potrebbero essere ascritti.

Tengo qui a fare rilevare che il tumore non aveva alcun rapporto coll'esterno e che non ho rinvenuto alcun corpo simile a quelli inclusi, e nel tessuto nervoso confinante col neoplasma e nemmeno in altre parti del cervello.

Nel finire sento il dovere di ringraziare l'illustre professore Guido Banti per l'autorevole aiuto datomi nello studio di questo argomento.

Bibliografia.

ALBRECHT und SCHMAUS, Pathologie der Zelle. (Ergebnisse der allgem. Path., Jahr. III).

PFITZNER, Zur pathologischen Anatomie des Zellkernes. (Virchow's Archiv, Band 103).

RUSSELL, An adress on a characteristic Organism of Cancer. (Brith. Med. Journal, 1890).

BORREL, Évolution cellulaire et parasitisme dans l'épitéliome. (Montpellier, 1892).

FOÀ, Sui parassiti e sull'eziologia del cancro. (Archivio per le scienze mediche).

BANTI, Sui parassiti del carcinoma. (Rif. med., agosto, 1893).

RONCALI, I blastomiceti nei sarcomi. (Policlinico, 1895).

— I blastomiceti negli adeno-carcinomi.

VIRCHOW, Bemerkungen über Carcinomzellen-Einschlüsse. (Virchow's Archiv, 1892).

CAZIN, Contribution à l'étude des dégénérescences cellulaires. (Journal de l'Anat. et de la Physiolog., 1890).

SOUDAKEWETCH, Parasitisme intracellulaire des néoplasies cancéreuses. (Annales de l'Institut Pasteur, 1892).

EISEN, Preliminary report on the Presence and the Nature of the Parasitic Amoeba of the Epitelial carcinoma. (Med. Rec., July, 1900).

GAYLORD, The protozoon of Cancer. (Journ. of Med. Sciences, May, 1901).
BANDLER, On the Origin of Cancer. (Med. Rec., Juni, 1901).
RIBBERT, Ueber Einschlüsse im Epithel der Carcinome. (Deutsche med. Woch., No. 42, 1891).
PIANESE, Sulla natura dei corpi cancerosi. (Giorn. internaz. di Scienze mediche, pag. 401, 1895).
—— Beitrag zur Histologie und Aetiologie des Carcinoms. (Jena, 1896).
STEINHAUS, Ueber Carcinom-einschlüsse. (Virchow's Arch., Band 126).
—— Weitere Beobachtungen über Carcinom-Einschlüsse. (Id., Band 127).
STROEBE, Zur Kenntniss verschiedener cellulären Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten. (Ziegler's Beiträge zur path. Anat., XI).

Spiegazione delle figure.

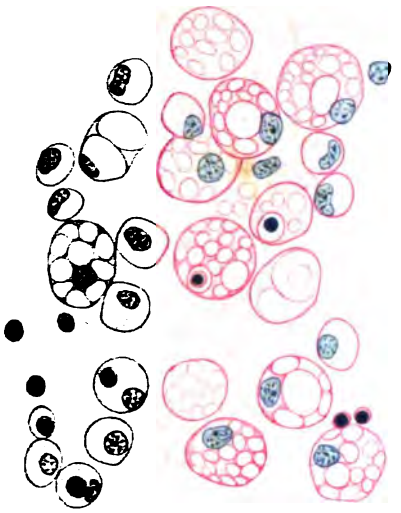
FIGURA 1ª. — Cellule in stato di vacuolizzazione con inclusioni. Metodo ematossilina-eosina. — Zeiss, oc. comp. 4, obb. immersione 2 mm., lunghezza del tubo cm. 16.

FIGURA 2ª. — Zone di degenerazione ialina in mezzo allo stroma connettivale. Metodo ematossilina-eosina. Koristka, oc. comp. 4, obb. 5, tubo chiuso.

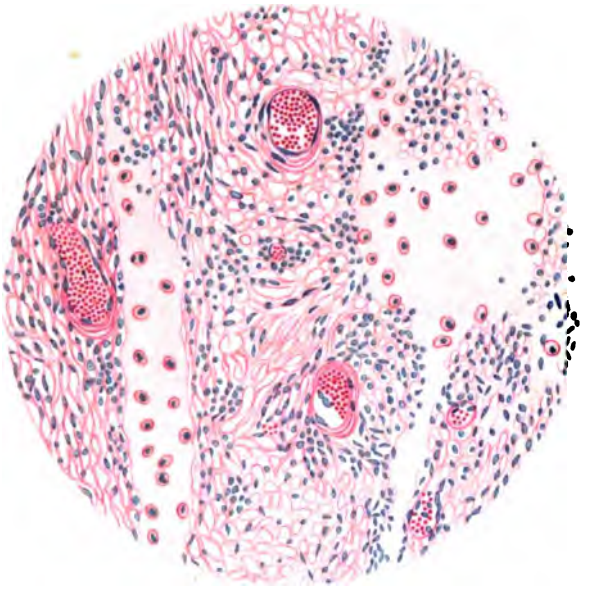
FIGURA 3ª. — Fibrocellule connettivali limitanti le zone degenerate. Metodo ematossilina-eosina. — Koristka, oc. comp. 4, obb. 5, tubo chiuso.

FIGURA 4ª. — *a*), Cellula sarcomatosa con nucleo in fase degenerativa; *b*), elementi liberi simili ai corpi inclusi; *c*), cellule sarcomatose con inclusioni. Metodo di Gram. — Zeiss, oc. comp. 6, obb. immersione 2 mm., lunghezza del tubo cm. 16.

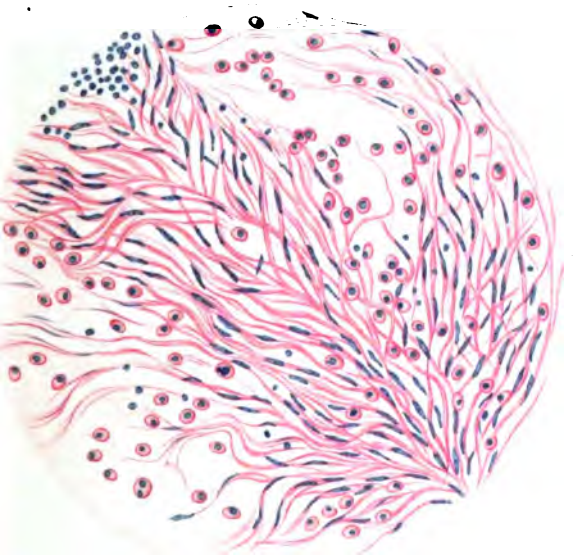
1.



2.



3.



a

b

c

4.

c

c

c

F. Franceschi — *Sul reperto istologico di un sarcoma della pia madre ecc.*

[Dall'Istituto di Farmacologia sperimentale e di Materia Medica della R. Università di Padova, diretto dal Prof. Pio Marfori].

INTORNO ALL'AZIONE DI ALCUNI PREPARATI DI FERRO SULL'ANEMIA DA FENILIDRAZINA.

Dott. GIUSEPPE ASTOLFONI, Aiuto.

In un precedente lavoro [1] ricercai le alterazioni a cui va incontro il sangue nelle varie forme di avvelenamento da fenilidrazina e potei dimostrare che i conigli sopportano a lungo l'uso di dosi moderate di questo veleno. I notevoli fatti di emolisi, che generalmente si ottengono, possono, se l'animale è sufficientemente robusto, essere sostituiti da fenomeni di natura del tutto opposta, dovuti all'entrata in circolo di un gran numero di emazie, il più spesso povere di emoglobina.

In generale però, in seguito alla somministrazione della fenilidrazina, si osserva una diminuzione del numero degli eritrociti, della quantità dell'emoglobina e del ferro del sangue. Il numero dei leucociti si altera in modo poco costante, ma la loro qualità subisce sempre profonde modificazioni, acquistando un notevole predominio i leucociti mononucleati piccoli ed aumentando i mononucleati medî, mentre diminuiscono i polinucleati.

Il peso corporeo dell'animale diminuisce, e spesso si ha albuminuria ed ematuria.

Le ricerche sull'anemia da fenilidrazina furono eseguite specialmente allo scopo di studiare gli effetti che su tale ane-

(1) Astolfoni, *Ricerche ematologiche sull'anemia da fenilidrazina.* (Atti del R. Istituto Veneto di scienze lettere ed arti, 1902-03, Tomo LXII, parte seconda).

mia sperimentale possono esercitare i diversi preparati di ferro « organici » ed « anorganici ». E ciò appariva tanto più interessante per il fatto che, se, come osservarono *Kaminer* e *Rohnstein* (1), nell'avvelenamento acuto da fenilidrazina il sangue assume un aspetto molto rassomigliante a quello dell'anemia perniciosa, nell'avvelenamento cronico si può notare una certa analogia coi reperti ematologici che si ottengono nella clorosi. E mentre questa forma morbosa, la cui eziologia e patogenesi presentano ancora tante incertezze, ci dà un quadro nosologico molto spesso assai vario; nel caso in cui si anemizza artificialmente un animale con la fenilidrazina possiamo metterci nelle condizioni sperimentali le più adatte e possiamo aver sempre un animale di controllo che valga a garantirci maggiormente intorno ai risultati ottenuti. Perciò le eventuali conclusioni intorno al valore terapeutico dei diversi preparati di ferro debbono essere, in tali condizioni, molto più esatte e sicure.

Non è il caso di fermarci a riassumere la copiosissima bibliografia esistente sulla funzione biologica e sulle proprietà terapeutiche dei varî preparati di ferro, tanto più che in un altro lavoro (2) cercai di riferire lo stato attuale della questione.

Mi basta qui ricordare che dopo le belle ricerche di *Hamburger*, *Jacobi* (3), *Voit* (4), *Kobert* (5) e specialmente di *Marfori* (6), si può ritenere come dimostrato che il ferro anorganico può essere assorbito solo nel caso in cui esistano speciali alterazioni dell' epitelio della mucosa intestinale. In ogni caso poi i preparati anorganici di ferro non vengono trattenuti dall'organismo e possono agire solo eccitando gli organi ematopoietici, senza che possano esser usufruiti per la formazione dell'emo-

(1) Kaminer e Rohnstein, *Ueber Phenylhydrazin Anämie* (Berliner Klinische Wochenschrift, 1900, n. 31, s. 687).

(2) Astolfoni e Vasoin, *Sul valore terapeutico della Ferratina*. Ricerche cliniche. (Riforma medica, Anno XVIII, 1902, n. 126 a 129).

(3) Iacoby, Arch. f. exper Path. u. Pharmak., 1891.

(4) Voit, *Beiträge zur frage der Resorption und Sekretion* im *Dünndarm*. (Zeitsch. f. Biol., Bd. XXIX, 1893).

(5) Kobert, Arbeiten d. Pharmak. Institut sur Dorpat, VII.

(6) Marfori, *Ueber die Künstliche Darstellung eine Resorbirbaren Eisenverbindung*. (Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 29, 1891).

globina [1]. Questi fatti spiegano perchè i miglioramenti, che alcune volte si osservano nella pratica medica in seguito alla somministrazione dei sali di ferro, sono solo passeggeri e portano come inevitabile conseguenza delle ricadute sempre più gravi. Queste sono dovute allo stato sempre maggiore di esaurimento a cui vanno incontro gli organi ematopoietici obbligati ad un lavoro esagerato, mentre già si trovavano in uno stato di notevole debolezza.

Ben altrimenti avviene per i preparati organici di ferro. I lavori di *Marfori* [2], *Schmiedeberg* [3], *Albanello* [4], e d'altri, dimostrano che assai agevolmente vengono assorbiti e che la loro assimilazione è pure facile e completa.

La ferratina, che è il preparato « organico » di ferro che merita la maggior considerazione anche sotto il punto di vista pratico, assorbita nel tubo gastro-enterico si deposita in alcuni organi (*De Filippi* [5], *Cloetta* [6], *Schmiedeberg* [7], *Marfori* [8]), dai quali poi viene sottratta lentamente a seconda dei bisogni, servendo così come una vera sostanza nutritiva e come materiale di riserva.

* * *

Le mie ricerche furono fatte su conigli anemizzati con iniezioni sottocutanee di cloridrato di fenilidrazina sciolto in glicerina. Trattai contemporaneamente due animali, sottoponendo da principio tutti e due alle iniezioni della sostanza

---

(1) P. Marfori, *Intorno all' uso dei preparati di ferro in terapia.* (Gazz. Ospedali e Cl., n. 97, 1904).

(2) Marfori, Loco citato, e vedi anche: Annali di Farmacoterapia e di chimica biologica, 1900; Annali di chimica e farmacologia, 1894.

(3) Schmiedeberg, *Ueber das Ferratin und seine diätische und therapeutische Anwendung.* (Arch. f. exp. Path. und. Pharm., Bd. 33, s. 102).

(4) Albanello, *Contributo sperimentale intorno alla eliminazione del ferro iniettato sotto cute.* (Annali chim. e farm., 1900, pag. 133).

(5) De Filippi, *Experimentaluntersuchungen über das Ferratin.* (Ziegler Beiträge, XVI, s. 462).

(6) Cloetta, *Ueber die Resorption des Eisens in Darm. und seine Beziehung zur Blutbildung.* (Arch. f. exp. Path. und Pharmac., Bd. 38, 1897).

(7) Schmiedeberg, Loco citato.

(8) Marfori, Loco citato.

emolitica, fintantochè ottenevo uno stato di anemia analogo, tenendo poi l'uno come controllo ed all'altro dando oltre alla fenilidrazina anche un preparato di ferro. Durante l'esperienza la sostanza anemizzante veniva somministrata sempre alle stesse dosi nei due animali.

Esperi

Coniglio (*a*) nero.

Data	Emazie	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
19 Giug. 1902	4.800.000	80	0.23	Globuli ben coloriti con scarsa tendenza a disporsi in pile-spazi medi, 2-3 leucociti per campo.	2.110	....
20 » »	.....	..	.....	....	.. ..	1 cgr. Cl. Fenil zina sciolta in g rina, via ipoderm
21 » »	.....	..	.....	....	. ...	1 cgr. Cl. Fenil zina sciolta in g rina, via ipoderm
22 » »	5.300.000	70	.....	.....	.....	.....
23 » »	..... .	..	.....	....	.....	1.5 cgr. Cl. Fe drazina sciolta in cerina, via ipode ca.
24 » »	..... .	..	.....	....	... .	1.5 cgr. Cl. Fe drazina sciolta in cerina, via ipode ca.
25 » »	3.880.000	60	0.18	Globuli un po' scoloriti, scarsa tendenza a disporsi in pile, numerosi microciti e deformità alla periferia dei globuli.	2.100	....
28 » »	3.500.000	55	.....	Quasi normale.	....	1 cgr. Cl. Fenil zina sciolta in g rina, via ipoderm
1 Lug. 1902	1.740.000	40	.....	Globuli scoloriti, qualche microcito, 4-5 leucociti per campo.	.....	.. ..

Esaminavo molto di frequente il peso corporeo dei conigli, le variazioni nella quantità dell'emoglobina, del ferro del sangue, del numero degli eritrociti e dei leucociti. Gli animali venivano tenuti durante l'esperienza in identiche condizioni d'ambiente e con identica dieta.

ia.

Coniglio (*b*) grigio bianco.

ie	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
1 000	65	0. 25	Spazi ristretti, poca tendenza a disporsi in pile, globuli ben colorati, 2-3 leucociti per campo.	2 080	
....	....	....	.....	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
....	....	....	.....	.... ..	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
0.000	70				
.....	...	.....	... .	.....	1.5 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
.....	....	.....	.....	.....	1.5 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
00.000	30	0. 12	Spazi medi, globuli scolorati, mancano le pile, numerosi microciti, qualche protuberanza globulare a forma di cornetto.	2. 200	
0.000	40	....	Come sopra.	2. 160	
50.000	45	.....	Spazi medi, globuli un po' più coloriti disposti in ammassi, qualche microcito.		

Segue Esperienza prima.

Data	Emazie	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
2 Lug. 1902	.....	..	....	.....	....	$^1/_2$ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 30 cgr. Lattato di Fe per os.
3 » »	.....	..	....	.....	.....	30 cgr. Lattato di Fe per os.
4 » »	.....	..	.....	.....	.....	30 cgr. Lattato di Fe per os.
5 » »	.....	70	.....	Impossibile il conteggio dei globuli per il gran numero di microciti e globuli deformi, 2-3 leucociti per campo.	2 020	$^1/_2$ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 30 cgr. Lattato di Fe per os.
7 » »	2.400.000	55	.....	Spazi medi, numerosi microciti e globuli deformi, 3-4 leucociti per campo.	2.120	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 30 cgr. Lattato di Fe per os.
8 » »	.....	..	.....	.....	.....	30 cgr. Lattato di Fe per os.
9 » »	.....	..	.....	.....	.....	$^1/_2$ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 30 cgr. Lattato di Fe per os.
10 » »	1.650.000	60	....	Globuli abbastanza ben conformati, pochi microciti, spazi medi, 4-5 leucociti per campo.	.....	$^1/_2$ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 30 cgr. Lattato di Fe per os.
12 » »	.....	..	.....	.....	.....	30 cgr. Lattato di Fe per os.
14 » »	3.210.000	47	.....	Globuli con scarsa tendenza alle pile, spazi ristretti, 4-5 leucociti per campo.	1.820	30 cgr. Lattato di Fe per os.
15 » »	.....	.	.....	.....	.....	30 cgr. Lattato di Fe per os.

Emazie	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
....	....	. ...	....	.....	$^1/_2$ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
1.890 000	50	.....	Spazi ristretti, emazie piuttosto scolorite, numerosi microciti, qualche globulo rosso con le solite deformità.	2.220	$^1/_2$ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
4 020 000	60	0.31	Spazi ristretti, globuli di forma quasi normale, abbastanza coloriti, 3-4 leucociti per campo.	2 260	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
....	....	.....	....	.....	$^1/_2$ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
3.630.000	55	.....	Globuli con qualche cornetto, pochissimi macro e microciti, emazie piuttosto pallide con poca tendenza a disporsi in pile, 5 leucociti per campo.	1.950	$^1/_2$ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
3.750.000	60	.....	Come sopra.	1.890	

Segue Esperienza prima.

Data	Emazie	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
16 Lug. 1902	.....	..	.....	.....	.....	30 cgr. Lattato Fe per os.
17 » »	....	..	.....	... .	.....	1 ½ cgr. Cl. Fen drazina sciolta in g cerina, via ipoderı ca. 30 cgr. Lattato Fe per os.
18 » »	.....	..	.....	... .	.....	30 cgr. Lattato Fe per os.
19 » »	2.800.000	45	.....	Come sopra, numerosi i leucociti.	.....	30 cgr. Lattato Fe per os.
20 » »	.....	..	...	.. ..	.....	30 cgr. Lattato Fe per os.
21 » »	2.100 000	38	0.16	Globuli scoloriti, spazi abbastanza ristretti, qualche microcito, 3-4 leucociti per campo.	1.720	10 cc. Ferratose p os.
22 » »	....	..	....	.....	.....	10 cc. Ferratose p os.
23 » »	.....	..	....	....	.... .	10 cc. Ferratose p os.
24 » »	.....	.	.....	.. ..	.....	10 cc. Ferratose p os.
25 » »	3.450 000	65	....	Scarsa tendenza alle pile, spazi medi, 2-3 leucociti per campo.	1.700	½ cgr. Cl. Feni drazina sciolta in g cerina, via ipodern ca. 10 cc. Ferrato per os.
26 » »	.....	..	.....	.....	.....	10 cc. Ferratose p os.
27 » »	.....	..	.....	.....	.....	10 cc. Ferratose p os.
28 » »	4.740 000	70	.....	Normale.	1.750	½ cgr. Cl. Fenil drazina sciolta in gl cerina, via ipodern ca. 10 cc. Ferrato per os.

Emazie	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
.....	....	.....	....	.....	1 ½ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
970.000	45	.....	Spazi medi, globuli piuttosto scolorati, numerosi macro e microciti, qualche emazia deforme, 7-9 leucociti per campo.	1.850	
020.000	60	.....	Come sopra.	1.820	½ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
800.000	45	.....	Come sopra.	1.720	½ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.

Segue Esperienza prima.

Data	Emazie	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
29 Lug. 1902	.....	..	....	... .	.....	10 cc. Ferratose per os.
30 » »	....	..	.....	....	.....	10 cc. Ferratose per os.
31 » »	4 980.000	75	0.27	Normale.	1.780	.....

Dopo 10 giorni l'animale muore.

In questa esperienza, anemizzato un coniglio (*a*) mediante le iniezioni di fenilidrazina, gli diedi cgr. 30 di lattato di ferro al giorno con la sonda gastrica, pur continuando di tratto in tratto le iniezioni di fenilidrazina.

Un altro coniglio (*b*) fu tenuto per controllo trattandolo con le stesse dosi della sostanza anemizzante.

Il coniglio (*a*) da principio risentì un certo vantaggio per la somministrazione del lattato di ferro, l'emoglobina da 40 crebbe fino a 75 in sei giorni, contemporaneamente però irruppe in circolo un gran numero di microciti e di globuli deformi, tanto che il conteggio delle emazie divenne quasi impossibile. In poco tempo le condizioni del sangue andarono peggiorando ed il peso corporeo del coniglio diminuì in modo notevole; negli ultimi giorni in cui fu dato il lattato di ferro lo stato generale dell'animale forse fu peggiore di quello dell'altro coniglio (*b*).

Incominciai allora a somministrargli 10 cc. di ferra-

Emazie	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
3. 350. 000	40	0. 19	Spazi ristretti, globuli scolorati, molti globuli deformi macro e microciti, nessuna tendenza a disporsi in pile, 7-9 leucociti per campo.		

Dopo 3 giorni dall'ultimo esame l'animale muore: grave gastro-enterite emorragica, organi ematopoietici arrossati, milza molle.
Già dal giorno 1 luglio 1902 era comparsa l'albumina nell'urina.

tose [1] al giorno pure per os e ben presto si potè notare un miglioramento nel reperto ematico.

Il numero degli eritrociti da 2,100,000 crebbe fino a 4,980,000 (nello stesso giorno nell'altro coniglio era 2,350,000), l'emoglobina da 38 a 75 (nel coniglio *b* 48), il ferro del sangue da gr. 0,16 a gr. 0,20 per litro (nell'altro coniglio 0,19). Però il peso corporeo migliorò di assai poco, e l'animale morì dieci giorni dopo esser stato abbandonato a sè stesso, mentre il coniglio (*b*) morì 7 giorni prima. Complessivamente al coniglio (*a*) furono iniettati cgr. 11,5 di fenilidrazina e prese per bocca gr. 4,80 di lattato di ferro prima e poi 100 cc. di ferratose; al coniglio (*b*) furono iniettati cgr. 10,5 di fenilidrazina.

[1] La ferratose è una soluzione di ferratina coll'aggiunta di sostanze aromatiche.

Esperienza

Coniglio (*c*) nero.

Data	Emazie	Leucociti	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
7 Genn. 1902	4.165.000	8.000	70	0.37	Normale.	2.320	.....
9 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	$^1/_4$ cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
11 » »	.....	.....	..	....	.....	.. ..	$^1/_4$ cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
13 » »	.....	.....	..	.....	.....	.. ..	$^1/_4$ cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
15 » »	4.520.000	9.000	60	0.35	C. s.	2 350	.....
17 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	$^1/_4$ cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
21 » »	4.550.000	15.000	72	0.37	C. s.	2.350	.....
23 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	$^3/_4$ cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
26 » »	5.500.000	.....	70	0.37	C. s.	.....	$^1/_2$ cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
27 » »	.....	.....	..	.....	.....	....	$^1/_4$ cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
28 » »	1.435.000	.....	37	0.15	Spazi ampi, non pile, globuli scoloriti, qualche micro e macrocito.	.....	.....

seconda.

Coniglio (*d*) cenere.

Emazie	Leucociti	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
4.335.000	9.000	75	0.40	Normale.	2.200	
....	.....	..	.....	....	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
.....	.....	..	.....	....	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
.....	....	..	.....	.....	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
3.780.000	11.000	68	0.31	C. s.	2.150	
....	.....	.	.....	....	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
2.870.000	7.000	60	0.31	C. s. qualche macrocito.		
....	.....	..	.. .	....	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
4.080.000	.....	75	....	Normale.	.....	1/2 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
.....	.....	..	.....	....	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
3.690.000	.....	65	. ...	C. s.		

Segue Esperienza seconda.

Data	Emazie	Leucociti	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
30 Genn. 1902	.....	.....	.	.....	.....	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
3 Febb. »	1.030.000	10 000	87	0.15	C. s.	2 100	5 cc. Ferratose per os.
4 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	5 cc. Ferratose per os.
5 » »	.....	.....	..	.....	.....	1.920	1/2 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cc. Ferratose per os.
6 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cc. Ferratose per os.
7 » »	4.940.000	.....	62	.....	Diminuite le forme anormali.	.....	5 cc. Ferratose per os.
8 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cc. Ferratose per os.
9 » »	.....	.....	..	...	.....	....	5 cc. Ferratose per os.
10 » »	5.400.000	....	80	.....	Qualche pila c. s.	.....	1/2 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cc. Ferratose per os.
11 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	5 cc. Ferratose per os.
12 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	5 cc. Ferratose per os.
13 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	5 cc. Ferratose per os.

Emazie	Leucociti	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
.....	.....	..	.....	.....	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
2.010.000	8.000	43	0.20	Globuli scoloriti, mancano le pile, spazi medi, qualche deformità globulare, numerosi microciti.		
3.500.000	.....	62	.....	C. s.	.....	1/2 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
.....	.....	..	.....	.....	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
2.830.000	.....	57	.....	C. s.		
.....	.....	..	.....	.....	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
5.500.000	.....	77	.....	Quasi normale, abbastanza numerosi i macrociti.	2.120	1/2 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.

Segue Esperienza seconda.

Data	Emazie	Leucociti	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
14 Febb. 1902	5.460.000	.....	80	...	C. s.	2.000	1/2 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cc. Ferratose per os.
15 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cc. Ferratose per os.
16 » »	5.260 000	.....	78	.....	C. s.	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cc. Ferratose per os.
17 » »	.....	.....	..	....	.....	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cc. Ferratose per os.
18 » »	.....	.....	..	.....	.....	....	5 cc. Ferratose per os.
19 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	5 cc. Ferratose per os.
20 » »	4.580.000	.....	72	.....	Qualche macrocito.	.....	1/2 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cc. Ferratose per os.
21 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	5 cc. Ferratose per os.
22 » »	4.290 000	11.000	65	0.37	C. s.	2.150	.....

Portati i due conigli in condizioni presso a poco eguali di anemia, il giorno 3 febbraio incominciai a dare ad uno (*c*) di essi 5 cc. di ferratòse per via orale quotidianamente.

Già il giorno 7 febbraio si potè osservare che il reperto ematico e le condizioni generali andavano migliorando quantunque insistessi nelle iniezioni di fenilidrazina.

Emazie	Leucociti	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
4 030.000	.....	77	....	C. s.	.....	$^1/_2$ cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
.....	.....	..	.....	.....	.....	$^1/_4$ cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
4 060.000	....	55	....	C. s., meno coloriti i globuli, più numerosi i macrociti.	.....	$^1/_4$ cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
.....	.....	..	.....	.....	.....	$^1/_4$ cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
5.000 000	....	57	.....	C. s.	.....	$^1/_2$ cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
2.550 000	22.000	47	0 28	Globuli scoloriti, qualche microcito e macrocito, qualche deformità globulare, mancano le pile, spazi ristretti.		

Nonostante che nel coniglio (*d*) si abbia avuto un notevole esempio di abitudine alla sostanza tossica, verso la fine dell'esperienza la differenza nello stato dei due animali è assai spiccata.

Il coniglio (*c*) ebbe in tutto cgr. 6 di fenilidrazina e cc. 95 di ferratose.

Al coniglio (*d*) furono iniettati cgr. 5,5 di fenilidrazina.

Esperienza

Coniglio (*e*) grigio rosso.

Data	Emazie	Leucociti	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
23 Febb. 1902	4.940 000	9.000	72	0.37	Normale.	1.950	1/4 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
24 » »	.....	.....		.....	.....	.....	1/4 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
25 » »	4 420.000	.....	72	.....	C. s.	.....	1/2 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
26 » »	.....	.....	.	.....	.....	....	1/4 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
27 » »	1.970.000	.....	55	.....	Globuli piuttosto scoloriti non disposti in pile, qualche microcito, qualche emazia nucleata.	.....	.....
28 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	1/4 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
3 Marzo »	4.270.000	.....	60	.....	Reperto quasi normale, scarsa tendenza a disporsi in pile.	.....	.....
4 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	1/2 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
5 » »	2.520.000	10 000	45	0.26	Globuli scoloriti, mancano le pile, qualche micro e macrocito.	1.900	10 cc. Ferratose per os.

erza.

Coniglio grigio (*f*) oscuro.

Emazie	Leucociti	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
4 420.000	10.000	67	0.36	Normale.	1.850	1/4 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
.....	...	..	.....	.....	.....	1/4 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
4.500.000	.....	65	....	C. s.	.....	1/2 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
.....	.....	..	....	.....	.....	1/4 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
3.320 000	.....	57	.....	Quasi normale, qualche macrocito.		
.....	.....	.	.....	.....	.....	1/4 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
3 490.000	.....	63	.....	C. s.		
.....	.....	..	.....	.....	.....	1/2 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
3 430.000	12.000	47	0.28	Globuli piuttosto scoloriti, non disposti in pile, qualche macrocito, qualche deformità alla periferia dei globuli.		

Segue Esperienza terza.

Data	Emazie	Leucociti	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
6 Marzo 1902	.....	.....	..	...	... .	.....	1/4 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 10 cc. Ferratose per os.
7 » »	2.880.000	.....	50	.....	C. s.	.....	10 cc. Ferratose per os.
8 » »	.....	.....	..	.....	....	.....	10 cc. Ferratose per os.
9 » »	3.540 000	.....	57	...	Scomparse le forme anormali.	.....	10 cc. Ferratose per os.
10 » »	....	.....	..	....	....	....	1/4 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 10 cc. Ferratose per os.
11 » »	4.300.000	.....	67	....	C. s.	2.020	1/2 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 10 cc. Ferratose per os.
12 » »	4.260.000	.....	65	.....	C. s.	.....	10 cc. Ferratose per os.
13 » »	.....	.....	..	.....	... ...	....	10 cc. Ferratose per os.
14 » »	4 300.000	9.000	67	0.37	Reperto quasi normale.	2.020	....

In questa esperienza, da principio trattai i due animali in modo analogo e solo quando riuscii a portarli ad uno stato di anemia quasi eguale, incominciai a dare ad uno di essi (*e*) quotidianamente cc. 10 di ferratose per bocca. Il miglioramento iniziò subito e molto presto si fece assai manifesto; tanto che potei chiudere l'esperienza con questo reperto:

Emazie	Leucociti	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
.....	.....	..	....	.....	.....	1/4 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
3.300 000	....	45	.....	C. s.		
2.700.000	.....	50	.....	C. s.		
.....	.....	..	....	.....	.....	1/4 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
3 100.000	.....	53	....	C. s. qualche microcito.	1.700	1/2 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina. via ipodermica.
3.100.000	.....	43	.....	C. s.		
2.560 000	15.000	53	0.31	C. s.	1.700	

Coniglio (*e*) emazie 4,300,000, Hb. 67, ferro 0,37, leucociti 9,000, peso corporeo kg. 2,020;

Coniglio (*f*) (di controllo) emazie 2,560,000, Hb. 57, leucociti 15,000, ferro 0,31, peso corporeo kg. 1,700.

Complessivamente, al coniglio (*e*) furono iniettati cgr. 3 di fenilidrazina e dati per bocca cc. 90 di ferratose; al coniglio (*f*) furono iniettati cgr. 3 di fenilidrazina.

Esperienza

Coniglio (*g*) nero.

Data	Emazie	Leucociti	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
12 Dicem. 1901	4 700.000	15.000	55	0 25	Normale.	1.720	.....
17 » »	.....	.....	.	.....	.....	.....	1/4 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
19 » »	4 265.000	10.000	66	.....	Scomparse le pile, numerosi micro e macrociti.	.....	1 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
21 » »	3.195.000	7.000	38	0 20	Come sopra, deformità alla periferia dei globuli.	1.600	5 cc. Ferratose per os.
22 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	5 cc. Ferratose per os.
23 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	5 cc. Ferratose per os.
24 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	1/2 cgr. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cc. Ferratose per os.
25 » »	.....	.....	..	.....	.....	....	5 cc. Ferratose per os.
26 » »	.....	.....	..	.....	.....	.....	5 cc. Ferratose per os.
27 » »	3.940.000	.....	57	0.28	Scomparse le forme anormali.	1.830	.....

Anche in questo caso trattai gli animali come nell'esperienza precedente ed ottenni identici risultati.

Il coniglio di controllo (*h*) andò sempre più peggiorando, mentre l'altro (*g*) sottoposto all'azione della ferratose mani-

quarta.

Coniglio (*h*) bianco.

Emazie	Leucociti	Hb	Fe	Esame a fresco	Peso	Trattamento
4.080 000	13.000	60	0 37	Globuli normali, discreta tendenza a disporsi in pile, spazi medi.	1 930	
.....	....	..	....	.....	.....	1/4 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
3 415 000	11.000	45	.....	Globuli con qualche deformità alla periferia, scomparse le pile.	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
2.860.000	20.000	47	0.25	Come sopra.	1.920	
.....	.....	..	.....	.....	.....	1/2 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
3.040.000	.....	35	0.18	C. s., più numerosi i macrociti.	1.620	

festò un sensibile miglioramento nelle condizioni del sangue e nel peso corporeo.

Coniglio (*g*) cgr. 1,75 di fenilidrazina, cc. 30 di ferratose.

Coniglio (*h*) cgr. 1,75 di fenilidrazina.

Esperienza quinta. —

Data	Emazie	Leucociti	Hb	Fe
31 Maggio 1903	6 020.000	7.000	65	0.34
1 Giugno »	.....	.....	.....	.....
3 » »	.....	.....	.....	.....
5 » »	3.840.000	13.000	55	.....
6 » »	.....	.....	.....	.....
8 » »	3.740.000	8.000	57	.....
10 » »	.....	.....	.....	.....
12 » »	3.780.000	8.100	57	.....
15 » »	3.760.000	11.000	50	.....
16 » »	.....	.....	.....	.....
18 » »	.....	.....	.....	.....
20 » »	4.480.000	13.000	45	.....
22 » »	.....	.....	.....	.....
24 » »	3.010.000	7.000	47	.....
25 » »	.....	.....	.....	.....

Coniglio grigio-bianco

Esame a fresco	Peso	Trattamento
Normale.	2.150	
.....	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
.....	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
Spazi medi, nessuna tendenza a disporsi in pile, abbastanza numerosi i macro e microciti.	.....	$^1/_2$ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
.....	.....	$^1/_2$ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
C. s.	2.000	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
.....	.....	$^1/_2$ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
C. s.	2.100	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
C. s., qualche deformità alla periferia dei globuli.	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica.
.....	.....	5 cgr. Citrato di Ferro ammoniacale sciolto in acqua, via ipodermica.
.....	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cgr. Citrato di Ferro ammoniacale sciolto in acqua, via ipodermica.
Scarsa tendenza alle pile, del resto c. s.	2.250	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cgr. Citrato di Ferro ammoniacale sciolto in acqua, via ipodermica.
.....	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cgr. Citrato di Ferro ammoniacale sciolto in acqua, via ipodermica.
C. s.	2.150	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cgr. Citrato di Ferro ammoniacale sciolto in acqua, via ipodermica.
.....	.....	5 cgr. Citrato di Ferro ammoniacale sciolto in acqua, via ipodermica.

Segue Esperienza quinta.

Data	Emazie	Leucociti	Hb	Fe
26 Giugno 1903	.....	.....	.....	.....
27 » »	3.180.000	9.000	40	.....
29 » »	.....	.....	.....	.....
30 » »	2.380.000	14.000	45	0.10
1 Luglio »	.....	.....	.....	.....
2 » »	.....	.....	.....	.....
3 » »	4.800.000	14 000	52	.....
4 » »	.....	.....	.....	.....
6 » »	.....	.....	.....	.....
7 » »	.....	.....	.....	.....
8 » »	.....	.....	.....	.....
9 » »	.....	.....	.....	.....
10 » »	4.540.000	11.000	55	0.19
11 » »	.....	.....	.....	.....
12 » »	.....	.....	.....	.....
13 » »	.....	.....	.....	.....
14 » »	.....	.....	.....	.....
15 » »	4.800.000	7.000	55	.....

Esame a fresco	Peso	Trattamento
.....	.....	$^1/_2$ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cgr. Citrato di Ferro ammoniacale sciolto in acqua, via ipodermica.
Scomparse le pile.	.....	$^1/_2$ cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cgr. Citrato di Ferro ammoniacale sciolto in acqua, via ipodermica.
.....	1.970	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 5 cgr. Citrato di Ferro ammoniacale sciolto in acqua, via ipodermica.
C. s.		
.....	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 10 cc. Ferratose per os.
.....	.....	10 cc. Ferratose per os.
Numerosi ammassi, globuli più regolari.	2.050	
.....	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 10 cc. Ferratose per os.
.....	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 10 cc. Ferratose per os.
.....	.....	10 cc. Ferratose per os.
.....	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 10 cc. Ferratose per os.
.....	.....	10 cc. Ferratose per os.
C. s.	2.100	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 15 cc. Ferratose per os.
.....	.....	15 cc. Ferratose per os.
.....	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 15 cc. Ferratose per os.
.....	.....	15 cc. Ferratose per os.
.....	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 15 cc. Ferratose per os.
C. s.	2.040	15 cc. Ferratose per os.

Segue Esperienza quinta.

Data	Emazie	Leucociti	Hb	Fe
18 Luglio 1903	3. 600. 000	6. 500	45	.....
19 » »	.....	.....	.....	.....
20 » »	.....	.....	.....	.....
21 » »	.....	.....	.....	.....
22 » »	.....	.....	.....	.....
23 » »	5. 010. 000	8. 000	55	.....

Dopo 7 giorni morì.

In questo caso, dopo i risultati concordi ottenuti nelle precedenti esperienze, credetti di poter omettere l'animale di controllo. Come il solito anemizzai dapprima un coniglio con le iniezioni di fenilidrazina, e incominciai poi ad iniettargli quotidianamente 5 cgr. di citrato di ferro ammoniacale. Dopo un leggiero miglioramento nel reperto, le condizioni dell'animale andarono ad ogni osservazione peggiorando, il tasso emoglobinico, il ferro del sangue, il numero dei globuli rossi, il peso corporeo diminuirono assai. Aumentò il numero dei leucociti. Sospesi allora le iniezioni e sostituii ad esse la ferratose (cc. 10 per os al giorno); si ebbe subito un miglioramento, che andò ancor più accentuandosi quando diedi cc. 15 di ferratose al dì. L'ultimo giorno d'esperienza l'animale era ritornato presso a poco alle condizioni normali, quantunque avessi continuato le iniezioni di fenilidrazina. Il numero dei leucociti che durante la somministrazione del citrato di ferro era salito a 14,000 diminuì fino a 6500.

Sospesa l'esperienza, dopo 7 giorni l'animale morì.

Complessivamente furono iniettati cgr. 22.5 di fenilidrazina, cgr. 45 di citrato di ferro ammoniacale e poi cc. 235 di ferratose.

Esame a fresco	Peso	Trattamento
Nessuna tendenza alle pile.	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 15 cc. Ferratose per os.
.....	.....	15 cc. Ferratose per os.
.....	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 15 cc. Ferratose per os.
.....	.....	15 cc. Ferratose per os.
.....	.....	1 cgr. Cl. Fenilidrazina sciolta in glicerina, via ipodermica. 15 cc. Ferratose per os.
Qualche pila.	2.000	

* * *

Come risulta dalle surriferite esperienze, cercai di curare l'anemia da fenilidrazina con preparati anorganici di ferro (lattato di ferro e citrato di ferro ammoniacale) e con preparati organici (ferratose).

In seguito alla somministrazione dei preparati anorganici di ferro sia per via gastrica che per via ipodermica (esperienza I e V) da principio, per pochi giorni, migliorarono le condizioni generali e il reperto ematico, e poi ben presto susseguì un peggioramento tanto cospicuo che, se non fosse stata sospesa la cura, l'animale molto probabilmente sarebbe morto. Col lattato di ferro l'emoglobina, che al quarto giorno dall'inizio della sua somministrazione era notevolmente aumentata, andò poi sempre diminuendo e nel contempo, con la scomparsa dal circolo dei numerosi microciti, che al primo momento si erano osservati, il numero dei globuli rossi si mantenne molto basso. In seguito alle iniezioni di citrato di ferro si ebbe solo un leggero aumento iniziale nel numero degli eritrociti, il tasso emoglobinico continuò a decrescere lentamente.

Tanto nell'un caso che nell'altro si ebbe un rilevante aumento nel numero dei leucociti, il sangue conservò poca tendenza a disporsi in pile e si notarono abbastanza numerose le deformità e le forme anormali dei globuli rossi. Il peso corporeo del coniglio andò progressivamente diminuendo.

Del tutto opposti furono i resultati ottenuti con la ferratose. Proporzionalmente alle dosi somministrate, il reperto ematologico migliorò in tutte le esperienze, scomparvero le forme anormali dei globuli rossi, diminuì il numero dei leucociti, aumentò il numero dei globuli rossi e parallelamente la quantità dell'emoglobina e del ferro del sangue, come pure andò crescendo il peso corporeo dell'animale; per modo che i conigli, nonostante si continuassero le iniezioni di fenilidrazina, raggiunsero del tutto o quasi le condizioni normali.

Questi fenomeni risaltano ancora di più tenendo conto degli animali di controllo, e così, quando si tentò di curare l'anemia coi preparati anorganici di ferro, possiamo osservare che le condizioni generali del coniglio trattato soltanto con la fenilidrazina sono nel loro complesso uguali e anche migliori di quelle dell'altro animale, mentre, nei casi in cui oltre alla sostanza anemizzante si somministrò la ferratose, la differenza tra l'uno e l'altro animale diventò sempre più notevole.

I conigli dell'esperienza I e V morirono, ma si deve tener presente che l'esperienza fu continuata per un tempo lunghissimo e che si tratta inoltre dei casi in cui le cattive condizioni del sangue continuarono maggiormente per la somministrazione dei preparati anorganici di ferro. All'incontro nelle esperienze II, III, IV, nelle quali fu data solo la ferratose, gli animali guarirono completamente.

Da tutto ciò mi sembra risulti provata in modo indubbio la superiorità della ferratose nella cura delle anemie sperimentali, ottenendo una nuova conferma del fatto dimostrato già da molto tempo dal *Marfori*, dall'*Hamburger* e da altri, che il ferro anorganico non può essere usufruito dall'organismo per fare la sintesi dell'emoglobina. Il ferro anorganico può giovare nella clorosi solo eccitando gli organi ematopoie-

tici (*Marfori*), mentre la ferratina, che normalmente si trova nel fegato, può essere usata come sostanza di riserva.

Nell'avvelenamento cronico da fenilidrazina e da sostanze analoghe non sono state trovate lesioni anatomiche degli organi ematopoietici.

Nelle mie precedenti ricerche ho dimostrato che, in speciali condizioni, per dosi medie di fenilidrazina in luogo di avere la caratteristica anemia si ha alcune volte un miglioramento nel reperto ematico. In generale però si hanno gravi fenomeni emolitici i quali sono il più spesso accompagnati con un'eccitazione degli organi ematopoietici, che si manifesta con una tumultuosa produzione di leucociti (la formula leucocitaria apparisce invertita) e di emazie fra le quali si osservano di frequente forme nucleate, o provviste di granulazioni tingibili col bleu di metilene.

In queste condizioni i preparati anorganici di ferro, che eccitano gli stessi organi generatori dei globuli del sangue e che, peggiorando le alterazioni già esistenti nel tubo gastroenterico e nei reni, danneggiano in tal modo l'assorbimento degli alimenti e l'eliminazione dei prodotti del ricambio, devono di necessità aggravare i fatti di emolisi ed il generale deperimento degli animali sottoposti alla somministrazione della fenilidrazina.

In seguito alla cura fatta con la ferratina si osservò in modo rapido un notevole miglioramento, perchè può essere direttamente usufruita per la formazione dei nuovi globuli sanguigni e perchè essa, non esercitando alcuna azione irritante sugli organi digerenti ed eccitando in modo leggero gli organi ematopoietici (il numero dei leucociti va diminuendo, mentre in seguito alla somministrazione dei preparati anorganici aumenta in modo notevole), non li sovracarica d'un lavoro eccessivo che in breve lasso di tempo li condurrebbe all'esaurimento.

Nelle mie esperienze infatti i conigli morirono solo nei casi in cui la ferratose fu somministrata dopo che i preparati di ferro anorganici avevano aggravato le condizioni degli animali.

Queste stesse considerazioni valgono anche a confermare l'ipotesi da me ammessa per spiegare la genesi dell'emolisi da fenilidrazina; se essa dipendesse da una paralisi degli organi ematopoietici, neppure la ferratina potrebbe giovare, perchè essa non potrebbe essere usufruita per la formazione dell'emoglobina e tanto meno dei globuli sanguigni. In questo caso perciò mi sembra che il criterio *ab iuvantibus*, tanto spesso adoperato dai clinici, valga a sostenere l'ipotesi che la fenilidrazina, o i prodotti da essa derivanti nell'organismo, cagioni l'anemia principalmente per un'azione da essa esercitata sui globuli sanguigni circolanti.

[Dalla Clinica Chirurgica di Modena, diretta dal Prof. G. Ruggi].

COME SI COMPORTANO LE OSSA IN VIA DI ACCRESCIMENTO QUANDO SONO SOTTRATTE ALL' INFLUENZA NERVOSA.

Nota sperimentale

del Dott. EGISTO MAGNI, Assistente.

Già da tempo fu ammessa necessaria l' integrità del sistema nervoso per la normale nutrizione dello scheletro, e *Weir Mitchel* e *Charcot* clinicamente per i primi posero in relazione certe determinate lesioni delle ossa con alterazioni nervose centrali, massime negli individui affetti da tabe dorsale, nei quali non di rado le ossa si mostrano assottigliate, con particolare tendenza alle fratture spontanee, come ne fanno fede le osservazioni ripetute di *Oulmont*, *Hutchinson*, *Sturge*, *Westphall* e *Bruns*. *Pasini*, unendo i 14 casi da lui osservati a quelli raccolti nella letteratura, espone 274 casi, dei quali 166 di artropatie semplici e 108 di artropatie composte.

Grande fragilità fu pure messa in evidenza nella paralisi generale e nella demenza paralitica da *Gudden*, *Mercer* e *Bonnet*, che la osservarono specie nelle ossa corrispondenti ad arti che da lungo tempo furono paralitici.

Anche nella siringomielia si riscontrarono alterazioni trofiche, oltre che nelle parti molli, anche nelle ossa, nelle quali riesce pure manifesta la grande fragilità e l' abnorme sviluppo. Così in questa malattia trovarono diminuzione di accrescimento *Sonnenburg* e *B. Kienböch;* acromegalia *Holschevnikoff* e *Recklinghausen;* chiromegalia *Charcot*, *Brissaud* e *Meixner;* lesioni articolari *Kofend*, *B. Kienböck;* infine lesioni della co-

lonna vertebrale, e precisamente scoliosi, *Bernhard*, *Hallion*, *Dejerine*, *Debove*, e scoliosi dorsale insieme a lordosi lombare, *B. Kienböck*.

Sono pure notevoli e costanti le alterazioni dello scheletro che si manifestano nella poliomielite acuta o paralisi infantile. In essa l'accrescimento delle ossa nell'arto paralitico si compie meno bene che nel normale, per cui d'ordinario esse restano piccole, sottili e fragili. Macroscopicamente le ossa si presentano rotondeggianti, con considerevole diminuzione delle sporgenze e depressioni normali.

Viceversa, che lesioni delle ossa producano modificazioni nei centri nervosi relativi, fu verificato da *Juliusburger* e da *Meyer*, i quali in un caso di carcinoma del femore riscontrarono alterazioni delle cellule delle corna anteriori nel midollo lombare e sacrale. E ultimamente, mediante esperienze, *Curcio* ritiene di aver dimostrato l'esistenza speciale di centri trofici delle ossa, distaccando e distruggendo con acido cloridrico il periostio nel femore e nell' omero destro o sinistro. All' esame istologico del rigonfiamento lombare o cervicale del midollo egli ebbe a notare: dissoluzione degli elementi cromatofili, di rado accompagnata da spostamento del nucleo, limitata alle cellule della sostanza grigia che dalla parte destra o sinistra (a seconda che la lesione periferica fu portata a sinistra o a destra) del canale cervicale si diffondono al *tractus intermedio-lateralis*. Nessuna alterazione nelle corna anteriori e posteriori. Conclude perciò col confermare la ipotesi che il centro trofico delle ossa risieda nella sostanza grigia che circonda il canale centrale, e si distenda verso il corno laterale.

Le esperienze di questo genere però non sono molto numerose, e la maggior parte degli autori ebbe per iscopo di studiare invece le modificazioni di porzioni dello scheletro, che seguono quando totalmente o in parte sono sottratte all' azione dei nervi.

Kassowitz taglia lo sciatico in conigli in via di sviluppo, e trova che l'arto paralitico cresce più di quello sano. Spiega tali risultati ammettendo come causa la paralisi vaso-motoria. Tali risultati sono confortati da quelli di *Nasse*.

Ghillini prende le mosse dalle esperienze dei citati autori, e vuole ricercare se il fatto è proprio effetto costante della resezione dei nervi, o se dipende da altre circostanze. A tale fine taglia lo sciatico in conigli, dei quali alcuni tiene in piccole gabbie, e lascia altri liberi, di più stimola questi ultimi a correre due o tre volte al giorno. Dopo due mesi e mezzo uccide gli animali, e in questi ultimi non trova differenza apprezzabile nella lunghezza, oppure l'arto paralitico un po' più corto del sano. Nei conigli invece tenuti nelle gabbie trova l'arto paralitico sempre più lungo del sano. Questo fatto, secondo l'autore, corrisponde all'allungamento dell'arto inferiore constatato da *Verneuil*, *Reclus*, *Karewski* nei casi di lussazione dell'anca, prodottasi in seguito a paralisi infantile, e cioè un allungamento da diminuita pressione.

Maurizio Schiff ebbe risultati molto appariscenti di alterazioni nel trofismo e nella forma delle ossa. Quest'autore, tagliando i nervi di un membro posteriore di un animale, ha visto sorgere una iperemia del periostio e del midollo osseo. Negli animali adulti per il taglio dei nervi motori (sciatico e crurale) dopo tre o sei mesi ha visto nell'arto paralizzato diminuzione del volume dei tubercoli e delle creste ossee, congiunta a diminuzione dei componenti inorganici e aumento relativo dei componenti organici, di più un ispessimento del periostio e ampliamento della cavità midollare. In una cagna gravida, che partorì due mesi dopo l'operazione ed allattò un figlio per un mese, dopo cinque mesi dalla estirpazione delle radici spinali di un membro posteriore le alterazioni giunsero fino a convertire le estremità inferiori del femore e superiori della gamba in cartilagini molli e flessibili. Esaminando animali adulti dopo un anno o quindici mesi dall'operazione, oltre atrofia delle ossa, vide punti di ipertrofia, specialmente nel perone, dovuti al tessuto osseo molle e spugnoso che si era sovrapposto al tessuto osseo compatto più duro e più bianco. Negli animali giovani, dopo qualche settimana dal taglio dei nervi, osservò una ipertrofia dell'osso dell'arto paralizzato, dovuta a neoformazione periostea anormale. Il periostio era più ingrossato del normale, con

gli strati più interni trasformati in tessuto osseo spugnoso, molle, assai vascolarizzato, di aspetto cartilagineo, in istato di ossificazione assai incompleto e contenente areole non ossificate e ripiene di un midollo rosso; al disotto di questo trovò un tessuto osseo fisiologico. Trovò pure i canali di *Havers* più dilatati del normale. Questa ipertrofia era più forte ed appariscente e molto più evidente quanto più l'animale era giovane, cioè a dire quanto più le ossa trovavansi in periodo di accrescimento. L'ipertrofia e l'atrofia coesistevano, e prevalevano l'una sull'altra a seconda del periodo trascorso dopo il taglio dei nervi e dell'età dell'animale. Secondo lui, le cause dell'alterazione sono: la immobilità e la paralisi dei vaso-motori.

Tali concetti furono pure dimostrati dallo stesso autore col taglio del mascellare inferiore di un lato in un cane, per cui vide una pura ipertrofia paralitica fin dal primo giorno, che crebbe rapidamente ed enormemente in poche settimane. Vide mancare invece l'atrofia.

Vulpian sperimenta tagliando indifferentemente i nervi di un arto posteriore, o solo lo sciatico. Conferma le vedute di *Schiff*, se non che non condivide con quest'autore l'opinione che la paralisi dei vaso-motori sia la causa delle alterazioni riscontrate nelle ossa rese paralitiche per il taglio dei nervi.

Anche *L. Fasce* e *D. Amato* trovano, per la reazione dei nervi, diminuzione del peso delle ossa dell'arto paralitico, e ciò a spese specialmente della deficienza della sostanza inorganica. Tale fatto poi è risultato molto appariscente dalle esperienze di *Kassowitz* e di *Nasse*, i quali riscontrarono nelle ossa private dei nervi considerevole diminuzione del peso specifico e grande flessibilità delle diafisi. Anche *Ughetti* trovò sempre diminuzione del peso delle ossa paralitiche, e *Mantegazza*, oltre a questo, una grande tendenza alla suppurazione e alla necrosi, nonchè ipertrofia del connettivo della sostanza spugnosa.

Dal lato istologico pure si sono notate alterazioni nella intima struttura delle ossa sottratte alla loro innervazione,

e basti citare i risultati ottenuti dal *Bonome*. Quest'autore ha potuto osservare che dopo la resezione dei nervi le alterazioni si manifestano in un'epoca relativamente precoce, e già dopo 10 o 14 giorni si riscontrano nelle ossa paralitiche quelle condizioni opportune per la maggiore fragilità.

Però recentemente *Kapsammer*, tagliando in un arto posteriore indifferentemente lo sciatico ed il crurale, o lo sciatico soltanto, non trova nelle ossa alterazioni di sorta da attribuirsi alla sottrazione della loro innervazione, e conclude: « Gli scarsi dati, tutti diversi, delle ossa, dopo il taglio dei nervi in parte cadono nel campo fisiologico, e in parte solo indirettamente sono determinati dal taglio dello sciatico, in quanto che viene in giuoco il difetto della innervazione motoria e sensitiva. In rapporto a queste ricerche non trovo alterazioni le quali dipendano da disturbi di circolo ». In un secondo lavoro quest'autore espone i risultati ottenuti nelle ossa paralitiche per il taglio del mascellare inferiore, e in altri animali pel taglio del mandibolare, e anche in base a questi esperimenti conclude che « sono in accordo con i precedenti esperimenti, perchè dopo il taglio dei nervi non succede un'iperplasia dell'osso la quale si debba attribuire a diretta influenza vaso-motoria ».

Dal complesso delle esperienze sopra riferite risulterebbe essere indifferente che si tagli il solo sciatico, oppure lo sciatico ed il crurale insieme. Infatti *Vulpian* trova le medesime alterazioni tagliando indifferentemente lo sciatico solo o insieme lo sciatico e il crurale; *Kapsammer*, per converso, tanto se taglia lo sciatico o con esso anche il crurale non trova alterazioni di sorta. Ma se si confrontano i risultati ottenuti dai diversi autori, si trova il più completo disaccordo, perchè mentre *Kassowitz* vuole che le ossa sottratte all'innervazione in soggetti giovani crescano maggiormente in confronto a quelle sane; per *Ghillini* invece non si arriva a tale risultato, se alla paralisi non si associa un riposo assoluto dell'animale, chè anzi se si stimola questo a camminare, le ossa paralitiche non solo non si fanno più lunghe delle sane, ma hanno tendenza a rimanere più corte. *Schiff* ed altri riscontrano in

soggetti giovani ipertrofiche le ossa paralitiche, negli adulti atrofiche; *Kapsammer* non vede alterazioni patologiche nello scheletro sottratto all'azione dei suoi nervi, da attribuirsi, come vuole *Schiff*, ad alterazioni vaso-motorie. E ancora alcuni, come *Hassowitz*, osservano un rammollimento fino al punto che le ossa sono rese pieghevoli e flessuose; altri invece asseriscono che si fanno fragili (*Bonome*).

Ora in mezzo a tanta disparità di risultati e di pareri nella investigazione eziologica e genetica dei fenomeni osservati, ho stimato opportuno procedere a nuovi esperimenti nella speranza di portare un po' di luce in un argomento di tanto interesse.

A tale scopo fin dal 1899, nel Laboratorio del Prof. *Albertoni*, intrapresi a sperimentare sopra conigli di diversa età, ma sempre in via di sviluppo, tagliando in tutti solo lo sciatico in un arto, ed osservando più minutamente che ho potuto le deviazioni dell'accrescimento delle ossa sottratte alla loro innervazione. Il nervo è sempre stato tagliato a livello della metà circa del femore destro con resezione di un pezzo, e al microscopio mi sono assicurato se il tratto periferico era disgiunto, come desideravo, dal moncone centrale. Le lesioni venivano dunque osservate sempre soltanto nelle ossa della gamba e del piede.

Ho proceduto poscia alla ricerca genetica dei fenomeni osservati, studiando in queste ossa paralitiche e in quelle corrispondenti dell'arto sano la composizione chimica per vedere se, come asseriscono la maggior parte degli autori, nelle ossa paralitiche esistano variazioni dalla composizione normale, nel senso di poter stabilire se qualcuno dei componenti organici o inorganici fosse in proporzioni patologiche.

Non mi sono occupato dello studio istologico, che richiede l'osservazione diretta di tutti i punti delle ossa, sia della diafisi come della epifisi, tanto della gamba quanto del piede, perchè dovevo adoperare tutte intere le ossa per l'analisi chimica, quindi avrei dovuto ricorrere a soggetti differenti da quelli dei quali mi ero servito, e nei quali avrei trovato resistenze speciali inerenti a diverse circostanze, fra cui principa-

lissima quella che riflette lo stato della madre nella gravidanza e nell'allattamento, nonchè quella dei nati quando cominciano a mangiare.

Naturalmente per l'analisi chimica dovevo pure adoperare tutte e intere le ossa, perchè essendo la loro composizione differente nella diafisi e nella epifisi, era necessario, dopo averle triturate fittamente, mescolarle con cura per ottenere una determinazione che rappresentasse una cifra media della composizione delle ossa.

Ho cercato perciò nello studio intrapreso di scegliere nelle varie esperienze, eccetto che nella prima, animali di un medesimo parto.

Il primo esperimento fu eseguito su quattro conigli di origine e di età diverse, e lasciati in vita dopo la operazione un tempo differente; furono però posti in un medesimo ambiente e sottomessi ad uno stesso vitto.

Il primo coniglio fu operato quando aveva 41 giorni di vita, e fu ucciso dopo 18 giorni dall'operazione. Non notai nulla all'esterno, eccetto una leggera escara in corrispondenza del tallone nell'arto operato.

Alla necroscopia gli arti posteriori sono di uguale lunghezza. Il piede dell'arto operato mostrasi alquanto tumefatto. Atrofia abbastanza manifesta ai muscoli. Discontinuità evidente dei due monconi dello sciatico. Le ossa dell'arto paralitico si mostrano più grosse delle omologhe dell'altro lato, e la tibia nel suo terzo inferiore lascia vedere una leggera curva ad S, di più i tubercoli e le creste ossee in cui si inseriscono i muscoli, sono alquanto diminuite nel loro volume. La lunghezza delle ossa rispettive nei due arti è identica.

Peso delle ossa dell'arto sano gr. 5.00
» » » » operato » 5.60.

Un secondo coniglio muore il giorno appresso. Il reperto necroscopico dimostra essere un catarro gastro-enterico la causa della morte. Questo non può però avere avuto molta influenza sulle alterazioni delle ossa paralitiche, perchè si sa che tale affezione è causa di una morte rapida (in 2 o 3 giorni al più) per i conigli. Fu operato all'età di 30 giorni, e morì 19 giorni dall'operazione. Ho in questo le stesse alterazioni del precedente per ciò che riguarda l'escara del tallone, l'atrofia muscolare, la discontinuità dei due monconi dello sciatico. La lunghezza e grossezza delle ossa della gamba e delle ossa lunghe dei due piedi non mostrano differenza alcuna. Solo, se si vuole essere scrupolosamente esatti,

i tubercoli e le creste ossee della tibia paralitica appaiono diminuite leggerissimamente, ma la differenza dev'essere trascurabile, perchè in complesso le ossa paralitiche sono dello stesso peso che le corrispondenti sane.

Peso delle ossa dell'arto sano	gr.	4.70
» » » » paralitico	»	4.70.

Un terzo coniglio lo uccisi 35 giorni dopo il taglio dello sciatico, che fu eseguito quando l'animale contava 16 giorni di vita. Alla necroscopia trovo atrofici i muscoli che normalmente stanno nel dominio dello sciatico, e discontinuità evidente dei monconi di questo nervo. Le ossa omologhe nei due arti (paralitico e sano) sono identiche, però le paralitiche sono arrossate e manifestamente più sottili delle corrispondenti sane. I tubercoli e le creste ossee che danno inserzione ai tendini dei muscoli nelle ossa dell'arto operato, sono meno rilevati che in quelle dell'arto sano.

Peso delle ossa dell'arto sano	gr.	2.80
» » » » paralitico	»	2.20.

Il quarto coniglio venne operato di taglio di sciatico all'età di 90 giorni, e fu ucciso 170 giorni dopo l'operazione. Necroscopia: arto operato retratto, non estensibile; l'articolazione del piede con la gamba molto ingrossata. In corrispondenza del tallone si trova un'escara della grossezza di una moneta da un soldo; un'altra, ma più piccola, trovasi al lato esterno del piede. Sotto questa escara vi è un'infitrazione caseosa, specie nella prima. Levata la pelle, notai una grande ipotrofia muscolare. Il moncone periferico dello sciatico dista da quello centrale di circa 1 centimetro e mezzo. Nelle ossa del tarso e nella parte inferiore della tibia fin quasi alla inserzione di questa nel perone, vi è una infiltrazione caseosa. La tibia dell'arto operato è più lunga di quella del sano. Però la maggiore lunghezza si mostra al disotto dell'inserzione del perone, e ciò in entrambe le ossa alla stessa altezza. In questo tratto la tibia paralitica è un po' più sottile della sana.

Lunghezza della tibia sana	cent.	9.2
» » » paralitica	»	9.5.

Le ossa del metatarso sono più sottili nell'arto operato che nel sano e le esterne più corte.

Lunghezza delle ossa del metatarso.

	arto sano	arto paralitico
1. metatarso	cent. 3.1	cent. 3.1
2. » »	3.3	» 3.3
3. » »	3.3	» 3.2
4. » »	3.0	» 2.8

I tubercoli e le creste ossee della tibia dell'arto paralitico sono quasi completamente scomparse.

Ho pesato le ossa facendo astrazione del tratto di tibia che va dall'inserzione in questa del perone fino all'articolazione del piede.

Peso delle ossa dell'arto sano gr. 4.75
» » » » paralitico » 3.90

In questi quattro animali si trova perfetta corrispondenza di risultati per ciò che riguarda le creste e i tubercoli ossei d'inserzione dei muscoli e dei tendini, che tutti si trovano sensibilmente diminuiti di volume.

Nel resto vi è dissonanza completa, perchè, come si vede nella tabella seguente, nel coniglio n. 1 vi è aumento, nel n. 2 nessuna differenza, nel n. 3 e nel n. 4 diminuzione del peso delle ossa paralitiche di fronte alle omologhe del lato sano.

Numero d'ordine	Età dell'animale quando viene operato	Durata della vita dell'animale dopo l'operazione	Peso assoluto delle ossa		Differenza	Peso percentuale delle ossa		Differenza
			arto sano	arto operato		arto sano	arto operato	
	giorni	giorni	gr.	gr.	gr.			
1	41	18	5.00	5.60		100	112 00	
					— 0.60			— 12 00
2	30	19	4.70	4.70		100	100.00	
					0.00			0.00
3	16	35	2.80	2.20		100	78.00	
					0.60			21.43
4	90	170	4.75	3.90		100	82.10	
					0.85			17.90

Dobbiamo inoltre notare che con la diminuzione o con l'aumento del peso delle ossa paralitiche, in confronto con quelle sane, va unito il maggiore o minore sviluppo delle singole ossa, tanto nel senso della lunghezza quanto nella grossezza, come abbiamo visto nella descrizione testè esposta.

Per cui siamo davanti a lesioni disparatissime riscontrate in animali ai quali è stata fatta la stessa lesione nervosa (taglio dello sciatico nell'arto destro), e furono lasciati liberi

nel medesimo ambiente. Ma essi differiscono nell'origine loro nel senso che hanno genitori differenti, nell'età che avevano quando furono operati e nel tempo che sono sopravvissuti all'atto operativo. Si devono dunque logicamente ritenere queste le cause determinanti effetti così svariati.

Taglio perciò, come precedentemente, in corrispondenza della metà del femore, lo sciatico a 7 conigli nati nello stesso giorno e figli dei medesimi genitori. Quando furono operati contavano 41 giorni di vita.

Nel primo, sopravvissuto 4 giorni all'atto operativo, nessuna differenza di sorta né di peso, né di sviluppo tra le ossa dell'arto paralitico e quelle del sano.

Nel secondo, sopravvissuto 12 giorni al taglio dello sciatico, riscontrai un'abnorme e abbastanza manifesta fragilità della tibia paralitica, che si fratturò per un piccolo movimento compiuto dall'animale, quando lo presi per sacrificarlo. Verificai leggera diminuzione delle salienze ossee d'inserzione muscolare. Non potei apprezzare differenza alcuna nella grossezza, nè nella lunghezza delle ossa sane e paralitiche, però il peso di queste è diminuito in confronto di quelle.

Peso delle ossa dell'arto	sano	gr. 4.3
» » » »	paralitico	» 4.0.

Nel terzo riscontrai gli stessi fatti che negli antecedenti, compresa una grande fragilità delle ossa paralitiche, che erano più leggere di quelle sane. L'animale stette in vita dopo l'atto operativo 25 giorni.

Peso delle ossa dell'arto	sano	gr. 5.4
» » » »	paralitico	» 5.0.

Il quarto fu ucciso 32 giorni dopo il taglio dello sciatico. Notai diminuzione delle creste e dei tubercoli ossei nelle ossa paralitiche, che si mostrarono anche leggermente assottigliate in confronto di quelle sane.

Peso delle ossa dell'arto	sano	gr. 5.8
» » » »	paralitico	» 5.2.

Nel quinto coniglio, sopravvissuto 39 giorni all'atto operativo, riscontrai gli stessi fatti che nel precedente.

Peso delle ossa dell'arto	sano	gr. 6.65
» » » »	paralitico	» 5.95.

Anche nel sesto coniglio, sopravvissuto 47 giorni al taglio dello sciatico, ho riscontrato gli stessi fatti nelle ossa sottratte alla loro innervazione.

Peso delle ossa dell'arto sano gr. 6.80
» » » » paralitico » 5.55.

Finalmente nel settimo coniglio ho pure trovato i risultati come nei precedenti, di più un leggero accorciamento della tibia paralitica.

Peso delle ossa dell'arto sano gr. 6.82
» » » » paralitico » 6.08.

Nella seguente tabella sono riunite le differenze del peso riscontrate fra le ossa sane e le omologhe paralitiche dei singoli conigli.

Numero d'ordine	Età dell'animale quando viene operato	Durata della vita dell'animale dopo l'operazione	Peso assoluto delle ossa		Differenza	Peso percentuale delle ossa		Differenza
			sane	paralitiche		normali	paralitiche	
	giorni	giorni	gr.	gr.	gr.			
1	41	4	2.20	2.20		100	100.00	
					0.00			0.00
2	41	12	4.30	4.00		100	93.02	
					0.30			6.98
3	41	25	5.40	5.00		100	92.59	
					0.40			7.41
4	41	32	5 80	5.20		100	98.65	
					0.60			10.85
5	41	39	6.65	5.95		100	98.47	
					0.70			10.53
6	41	47	6.30	5.55		100	88.09	
					0.75			11.91
7	41	53	6.82	6.08		100	89.14	
					0.74			10.86

In questi animali, operati quando avevano la stessa età (41 giorni di vita), nati dai medesimi genitori, vissuti nelle identiche condizioni d'ambiente e di vita, ma sopravvissuti un tempo diverso al taglio dello sciatico, nelle ossa paralitiche notai alterazioni che trovano ragione nella durata della pa-

ralisi, e dapprima si manifesta una diminuzione delle creste e tubercoli ossei che danno inserzione ai muscoli e tendini, a lato ad un' abnorme fragilità; appare poscia un assottigliamento delle ossa paralitiche ed infine un accorciamento. La diminuzione del peso si mostrò costante e graduale, in proporzione cioè del tempo in cui l' arto rimane paralitico, come emerge chiaramente dall' ultima tabella.

Ho pure operato, nella stessa guisa dei sette precedenti conigli, altri tre dell'età di 3 giorni, figli dei medesimi genitori. Come negli altri non cambiai loro regime di vita.

Il primo visse dopo l' atto operativo 23 giorni, e morì di catarro intestinale durato due giorni. L'arto operato è retratto, in modo che il piede forma colla gamba un angolo retto, e non si estende che a forza. Le ossa paralitiche sono più sottili, ma ugualmente lunghe alle omologhe sane, delle quali sono anche più leggere. Notai al solito diminuzione dei tubercoli e creste ossee d' inserzione tendinea e muscolare.

Peso delle ossa dell' arto sano	gr.	2.30
» » » » paralitico	»	2.00.

Lasciai il secondo in vita dall'atto operativo 93 giorni. Riscontrai le stesse alterazioni del precedente, alle quali si aggiunse un fatto nuovo: le ossa del carpo apparivano leggermente tumefatte ed edematose.

Peso delle ossa dell' arto sano	gr.	2.40
» » » » paralitico	»	2.10.

Uccisi il terzo coniglio quando furono passati 117 giorni dopo il taglio dello sciatico. In questo animale si mostrarono profonde alterazioni nelle ossa paralitiche e cioè, oltre la retrazione dell' arto, maggiore di quella riscontrata nei due precedenti, le ossa avevano raggiunto un grado di assottigliamento molto marcato, e esisteva ancora un accorciamento spiccato, specialmente nelle ossa esterne del piede.

Lunghezza delle ossa metatarsee.

arto sano			arto paralitico		
1° metatarso	cent.	3.3	1° metatarso	cent.	3.3
2° »	»	3.5	2° »	»	3.4
3° »	»	3.4	3° »	»	3.3
4° »	»	3.0	4° »	»	2.7.

Le ossa paralitiche avevano subito diminuzione assai rilevante nel peso.

Peso delle ossa dell'arto sano gr. 4.50
» » » » paralitico » 3.50.

Anche in questi animali si mostrano le alterazioni di forma e di volume già notate nei sette precedenti conigli; anche in questi si ha perdita in peso delle ossa paralitiche tanto maggiore, quanto più fu tenuto in vita l'animale, ad eccezione del coniglio 2, dove tale rapporto viene meno, come risulta dalla tabella seguente:

Numero d'ordine	Età dell'animale quando viene operato	Durata della vita dell'animale dopo l'operazione	Peso assoluto delle ossa		Differenza	Peso percentuale delle ossa		Differenza
			sane	paralitiche		sane	paralitiche	
	giorni	giorni	gr.	gr.	gr.			
1	3	23	2.30	2.00		100	86.95	
					0.30			13.05
2	3	93	2.40	2.10		100	87.50	
					0.30			12.50
3	3	117	4.50	3.50		100	77.77	
					1.00			22.23

Inoltre dagli ultimi esperimenti possiamo arguire un fatto di capitale importanza, e cioè che a parità di condizioni, più è giovane l'animale quando viene operato, maggiori sono le lesioni a cui vanno incontro le ossa paralitiche.

Infatti il coniglio 1 della terza serie, operato all'età di 3 giorni, perdette in 23 giorni il 13.05 °/₀ di peso nelle ossa paralitiche, confrontato col peso delle ossa normali omologhe, mentre nessuno dei conigli della seconda serie, eccetto i primi due, arrivò a tale diminuzione percentuale di peso nelle ossa sottratte alla innervazione, benchè sopravvivesse all'atto operativo un tempo superiore a 23 giorni. Ciò si deve probabilmente al fatto che gli animali della terza serie furono operati a un' età molto inferiore di quelli della seconda serie.

A provare questa supposizione porto le esperienze di due conigli soltanto, essendo abbastanza dimostrative e servendo perfettamente allo scopo, unite ai fatti precedenti. Questi 2 conigli, nati in tempi diversi, sono figli però dei medesimi genitori.

Taglio lo sciatico in uno che conta 60 giorni di vita, e nell'altro che ne conta 90, e li lascio sopravvivere all'atto operativo 75 giorni. Trovo nelle ossa paralitiche di entrambi alterazioni analoghe a quelle descritte nei precedenti animali, e il peso percentuale di esse ossa paralitiche nel primo diminuito del 9.79 %, mentre nel secondo tale perdita percentuale è di 7.98 % soltanto.

Numero d'ordine	Età dell'animale quando viene operato	Durata della vita dell'animale dopo l'operazione	Peso assoluto delle ossa		Differenza	Peso percentuale delle ossa		Differenza
			sane	paralitiche		sane	paralitiche	
	giorni	giorni	gr.	gr.	gr.			
1	60	75	9.20	8.30	0.90	100	90.21	9.79
2	90	75	6.80	6.30	0.50	100	92.07	7.98

Dietro le esperienze testè citate posso asserire che nei conigli in via di sviluppo, fatte alcune eccezioni, le quali possono essere causate da fattori ancora sconosciuti, le ossa paralitiche perdono le eminenze ossee d'inserzione dei muscoli e dei tendini, si possono render fragili, diminuire a volte nella lunghezza e generalmente nel volume e nel peso. Quest'ultimo fatto poi è il più costante, ed è proporzionato, come del resto anche gli altri, al tempo in cui l'animale sopravvive all'atto operativo, e ancora alla giovinezza dell'animale quando fu operato, nel senso che più è tenera la sua età in cui gli viene tagliato lo sciatico, maggiori sono le lesioni alle quali vanno incontro le ossa paralitiche.

Ora importa vedere come si comportano le ossa paralitiche nella loro composizione, ossia riconoscere se la differenza

del loro sviluppo e la diminuzione del peso è effetto di alterato ricambio, nel senso che alcuni dei componenti normali delle ossa sane vengono rappresentati nelle ossa paralitiche in copia maggiore o minore che nella norma.

Per ciò ho ricercato nelle ossa tanto dell'arto paralitico quanto del normale dei conigli, dei quali precedentemente è stato detto, le sostanze organiche (azoto totale e grassi) e le sostanze inorganiche (acqua, sali di calcio e di fosforo), procedendo nel modo seguente:

Pesavo e disseccavo fino a peso costante in una stufa a cento gradi le ossa denudate delle parti molli e del periostio; quindi, lasciate raffreddare in un essiccatore, le pesavo di nuovo. La differenza di peso ottenuta mi dava la quantità d'acqua assoluta contenuta nelle ossa paralitiche e sane, che bisognava poi riportare a 100. Trituravo in un mortaio la sostanza secca, poi ne calcinavo una porzione fino a peso costante. Da questa, sciolta in acido cloridrico, per via volumetrica, secondo che è indicato dal *Fresenius*, rilevavo i sali di calcio e di fosforo; in un'altra porzione della sostanza secca ricercavo l'azoto totale col metodo *Kyeldal* modificato dal *Ulsch*; da un'altra porzione infine estraevo i grassi, che erano rappresentati dalle sostanze estratte dall'etere.

I risultati ottenuti si riferivano però alla sostanza secca dell'osso, che poi era d'uopo, con calcoli, ridurre alla sostanza umida, ossia tener conto della quantità di acqua estratta dalle ossa coll'essiccamento, quindi ricondurre a 100.

Non ho visto dai risultati ottenuti nessuna deviazione spiccata dal normale nei componenti delle ossa paralitiche, perciò non li riporto per brevità. Faccio considerazioni soltanto sopra l'acqua, le sostanze inorganiche (ceneri) e le sostanze organiche ottenute per differenza, come si può vedere nella seguente tabella:

Numero d'ordine	Età dell'animale quando viene operato	Durata della vita dell'animale dopo l'operazione	Peso assoluto delle ossa			Riduzione percentuale del peso delle ossa			Quantità d'acqua contenuta nelle ossa		
			arto sano	arto paralitico		arto sano	arto paralitico		arto sano	arto paralitico	
1	41	18	5.00	5.60	— 0.60	100	112	— 12.00	2.80	2.70	0 10
2	30	19	4.70	4.70	0.00	100	100	0.00	3.00	3.00	0.00
3	16	35	2.80	2.20	0.60	100	78.57	21 43	1.60	1.00	0.60
4	90	170	4.75	3.90	0.85	100	82.10	17.90	1.00	0.95	0.05
1	41	4	2.20	2.20	0.00	100	100	0.00	1.20	1.20	0.00
2	41	12	4.30	4.00	0.30	100	93.02	6.98	1.70	1 70	0.00
3	41	25	5 40	5.00	0.40	100	92.59	7.41	2.00	1.90	0.10
4	41	32	5.80	5.20	0 60	100	89.65	10 35	2.60	2.30	0.30
5	41	39	6.65	5.95	0.70	100	89.47	10.53	2.10	2.10	0.00
6	41	47	6.30	5.55	0.75	100	88.09	11.91	2.25	2.15	0 10
7	41	53	6.82	6.08	0.74	100	89.14	10 86	2.50	2.58	— 0.08
1	3	23	2.30	2.00	0.30	100	86.95	13.05	1.30	1.30	0.00
2	3	93	2.40	2.10	0.30	100	87.50	12 50	1 30	1.20	0.10
3	3	117	4.50	3.50	1.00	100	77.77	22.23	1.85	1.55	0.30
1	60	75	9.20	8.30	0.90	100	90.21	9.79	2.00	2.40	— 0.40
2	90	75	6.80	6.30	0.50	100	92.07	7 63	2.00	2.10	— 0.10

Quantità percentuale d'acqua contenuta nelle ossa			Quantità di sostanze inorganiche contenute nelle ossa			Riduzione percentuale delle sostanze inorganiche			Quantità di sostanze organiche contenute nelle ossa			Quantità percentuale di sostanze organiche contenuta nelle ossa		
arto sano	arto paralitico		arto sano	arto paralitico		arto sano	arto paralitico		arto sano	arto paralitico		arto sano	arto paralitico	
56.00	48.21	7.79	0.99	1.26	— 0.27	19.95	22.56	— 2 61	1.20	1 63	— 0.43	24.04	29.22	— 5.18
63 83	63.83	0.00	0.82	0.78	0.04	17.49	16.79	0 70	0.78	0.91	— 0.04	18.67	19.37	— 0.70
57.14	45.45	11.69	0 60	0 61	— 0.01	21.54	27.99	— 6.45	0.59	0.58	0.01	21.31	26.55	— 5.24
21.05	24.36	— 3.31	2.18	1 71	0.47	46 08	43.91	2.12	1.56	1.23	0.33	32.91	31.72	1.19
54.54	54.54	0.00	0.538	0.536	0.002	24.50	24.40	0 10	0.460	0.463	— 0 003	20.95	21.05	— 0.10
39.53	42.80	— 2.97	1.28	1 10	0.18	28 07	27 62	0 45	1.31	1.19	0.12	30.59	29.87	0.72
37.03	38.00	— 0.97	1.66	1.44	0.22	30.76	28.93	1.83	1.73	1.65	0.08	32.20	33.06	— 0.85
44.84	44.32	0.61	1.50	1.32	0.18	25.97	25.34	0 63	1.69	1 57	0.12	29.18	30.42	— 1.24
31.57	35.29	— 3 72	2.14	1.67	0.47	32.24	28.07	4.17	2.40	2.17	0.23	36.18	36.63	— 0.45
35.71	38.74	— 3.03	1 94	1.52	0.42	30 83	27 39	3.44	2.10	1.87	0.23	33.45	33.86	— 0.41
36.74	42.43	— 5.69	2.19	1.73	0.46	32 19	28.46	3 73	2.11	1.76	0.35	31.06	29.10	1.96
56.52	65.00	— 8.48	0.47	0.32	0.15	20.73	16.83	3 90	0.52	0.37	0.15	22.74	18.16	4.58
54.16	57.14	— 2.98	0.56	0 44	0.12	23.46	21.03	2.43	0.53	0.45	0.08	22.37	21.82	0 55
41.11	44.28	— 3.17	1.51	1.14	0.37	33 62	32.68	0 94	1.13	0.80	0.33	25.26	23.03	2.23
21.74	28 91	— 7.17	3.92	3.08	0 84	42.32	37.15	5.17	3.30	2.81	0.49	35.93	33.93	2.00
29.41	33 33	— 3.92	2.88	2.62	0 26	42.35	41.58	0.77	1.92	1.58	0.34	28.23	25.08	3.15

In questa sono raccolti i risultati delle analisi quantitative dell'acqua e dei componenti inorganici ed organici delle ossa dell'arto sano e di quello paralitico dei singoli conigli delle quattro serie di cui ho sopra riferito.

L'acqua entra, come del resto è noto, in maggior copia nella composizione normale delle ossa più l'animale è giovane. Tal fatto si verifica in maniera molto evidente anche nelle varie serie dei conigli che hanno servito per le mie esperienze. Nella tabella si vede che la quantità d'acqua che trovasi nel primo coniglio della prima serie, è nella proporzione del 56 °/₀, mentre nell'ultimo, di gran lunga superiore di età, vi entra solo nella proporzione del 21 °/₀. Così ripetesi la cosa per le ossa dei conigli delle altre serie. Tale legge osservasi pure nelle ossa paralitiche dei medesimi animali; v' ha di più una piccola differenza nella quantità percentuale dell'acqua contenuta nelle ossa sane e paralitiche, nel senso che nelle paralitiche detta percentuale è leggermente aumentata, fatto a cui *Schiff* ed altri hanno dato grande importanza, perchè nelle loro ricerche la differenza del contenuto d'acqua nelle ossa paralitiche, in confronto di quella delle sane, è di gran lunga più notevole. Nelle mie ricerche il fatto mostrasi generalmente, salvo poche eccezioni, costante per tutti i singoli conigli su cui ho esperimentato, tuttavia non è proporzionale alla durata dell'esperimento. Se poi si considera la differenza del contenuto d'acqua nelle ossa sia normali che paralitiche nelle diverse età della vita, le piccole differenze riscontrate fra le ossa fisiologiche e patologiche non hanno certamente un grande valore.

Il contenuto di sostanze inorganiche riscontrato nelle ossa integre e in quelle sottratte all'azione dei nervi, mostra un rapporto inverso a quello notato per il contenuto d'acqua. Infatti considerando dapprima le ossa sane, vediamo che esse contengono maggiore quantità di sali calcarei più l'animale è attempato, ossia mostrasi in rapporto diretto con l'età che ha l'animale quando viene sacrificato. Così nel primo coniglio della prima serie, che contava 49 giorni quando fu ucciso, trovo il 19,95 °/₀ di sali calcarei, mentre nel quarto, che con-

tava 260 giorni all'atto della sua morte, ne rinvengo nelle ossa sane il 46,03 °/₀. Lo stesso rapporto rinviensi nelle altre serie evidentissimo, eccetto che nell'ultima. Ciò che si è detto per le ossa normali, si può ripetere per le ossa paralitiche. Anche per le sostanze inorganiche, fatte pochissime eccezioni, ho notato quello che *Schiff*, *Mantegazza*, *Kassowitz* ecc. hanno messo in rilievo, che cioè nelle ossa paralitiche sono contenuti i sali calcarei in minore proporzione che nelle sane. Ma anche qui è d'uopo ripetere quello che si è detto per l'acqua, che la differenza di contenuto dei sali calcarei nelle ossa sane e paralitiche è così piccola in confronto con le differenze osservate nelle ossa degli animali nelle loro diverse età, che non può avere grande valore.

Le sostanze organiche nelle ossa normali si mostrano come le inorganiche, e tengono una proporzione diretta col crescere dell'età dell'animale, tuttavia in grado minore di queste. Lo stesso dicasi per le ossa paralitiche. La differenza poi che havvi fra la percentuale di sostanze organiche contenuta in queste e quella, è in generale diminuita nelle ossa sane, però il fatto non è molto costante e tale da dovergli attribuire un valore patologico.

Per quanto ho riferito è logico ammettere che la diminuzione di peso osservato costante (proporzionale alla durata dell'esperimento ed alla giovinezza dell'animale), riscontrato nelle ossa sottratte all'azione dei loro nervi, non dipende esclusivamente da diminuzione nella quantità dei sali contenuti nelle ossa normali, bensì da diminuzione di tutti i componenti delle ossa fisiologiche; e che per ciò il perturbamento portato per la resezione dello sciatico nei conigli si deve attribuire ad una diminuzione di attività formativa del periostio, consociata ad un maggiore assorbimento delle ossa.

Concludendo, nei conigli la resezione dello sciatico di un arto porta:

1° Diminuzione delle creste e dei tubercoli ossei d'inserzione dei muscoli e dei tendini;

2° Fragilità delle ossa;

3° Diminuzione del loro volume, nel senso che rimangono più sottili e eventualmente più corte;

4° Diminuzione del peso che sta in rapporto diretto con la durata del periodo di tempo che corre dalla resezione dello sciatico al momento della morte dell'animale, e inoltre colla giovinezza che l'animale presenta al momento dell'operazione, diminuzione che dipende probabilmente dalla diminuita attività del ricambio materiale in confronto di quello delle sane;

5° Non avviene poi nelle ossa paralitiche nessuna alterazione di ricambio materiale, nel senso che le sostanze inorganiche sole siano quelle che danno la diminuzione di peso riscontrata, bensì questa avviene a spese quasi indifferentemente dei componenti organici ed inorganici.

Modena, 23 febbraio 1905.

Bibliografia.

D. Amato, L'atrofia delle ossa da paralisi. (Giorn. di Scienze naturali ed econ., Vol. III, Palermo).

Bernhard, Syringomyelie und Scoliose. (Centralbl. f. Nervenheilk., No. 2, 1889).

Bonome, Sul riassorbimento normale e patologico del tessuto osseo. 1887, pag. 145.

Bonnet, Gaz. des Hôp., 1876.

Bruns, Berl. klin. Wochenschrift, 1881, No. 11.

Charcot, Archiv. de Physiologie, 1884.

Charcot et Brissaud, Progr. méd. 1891, e Clin. des mal. du syst. nerveux ecc., Paris t. I, pag. 339.

Curcio, Ricerca sui centri trofici delle ossa. (Annali di medicina navale, Novembre 1898, anno XIV, fasc. 11).

Debove, De la Syringomyelie. (Soc. méd. hôp., 22 février 1889).

Dejerine, Sur un cas de Syringomyelie. (Soc. méd. hôp., février 1889).

L. Fasce, Di ulcuni processi regressivi dei tessuti muscolare, nervoso ed osseo. (Monograf., 1866).

Fresenius, Traité d'Analyse chimique quantitative. (Edition 6ª, pag. 201, paragrafo 3° C, pag. 346).

Ghillini, Intorno all'influenza delle lesioni nervose sullo sviluppo delle ossa. (Policlinico, Vol. IV, III anno, 1897).

Gudden, Archiv. f. Psichiatrie, II, 1870.

Hallion, Des déviations vertébrales nevropatiques. (Thèse de Paris, 1892).

Holschevnikoff e Recklinghausen, Virchow's. Archiv, 1890.

Hutchinson, Brit. med. Journ., 1880.

G. Kapsammer, Das Verhalten der Knochen nach Ischiaticusdurcschneidung. (Archiv. für klinische Chirurgie von Langenbeck, 56 Bd., 2 Heft, 1898, pag. 348). Dal Centralblat f. die med. Wissen., 1898, No. 41, pag. 711.

Kassowitz, Die Bildung und Resorption des Knochentge, und weber das Wesen der rhachitischen Knochenerweichung. (Centralblatt f. d med. Wissenschaft, 1878, No. 44).

B. Kienböck, Club médical Viennois. Séance du 26 janvier, 1898.

A. Kofend, Ueber einem Fall von Syringomyelia mit Spontanfractur bei der Humerus Köpfe und Resorption vorselben. (Wien. Klin. Wochenschrift, 1898, No. 13, pag. 314).

P. Mantegazza, Delle alterazioni istologiche prodotte dal taglio dei nervi. (Pag. comb., 1865, n. 33).

E. Meixner, (O atypickych form ach Syringomyelie) Caposis cesckych lekaru 1897, c. 50 (12 oss. orig.).

Mercer, Brit. med. Journal, 1874.

Oulmont, Progrès médical, 1878, n. 28.

Pasini, Sull' artropatia tabetica. (Dall' Istituto di Neuropatologia del prof. Dejerine alla Sapêtrière, Napoli 1897).

Sonnenburg, Berlin. klin. Woch., No. 48, pag. 1161, 27 nov. 1898.

M. Schiff, Memorie fisiologiche di Maurizio Schiff. (Vol. I, pag. 182).

Sturge, Brit. med. Journ., 1880.

Ughetti, Sulle alterazioni dei tessuti da mancata influenza nervosa. (Archiv. delle scienze mediche, Vol. IV, 1881).

Weir Mitchel, American Journal of med. sc., 1878, n. 113.

Westphal, Berl. klin. Wochenschrift, 1882, No. 11.

Wulpian, Apparato vaso-motore. (Lezioni pubbl. dal dott. H. C. Carville, 1875).

[Dall'Istituto d'Igiene del R. Istituto di Studi Superiori in Firenze diretto dal Prof. G. Roster].

IL FENOMENO DELL'AGGLUTINAZIONE IN MICRORGANISMI CILIATI E NON CILIATI

del Dott. GUGLIELMO FOÀ, Aiuto.

Nicolle e *Trenel* (1) furono i primi a rivolgere in modo speciale la loro attenzione sull'importanza dell'apparato ciliare dei microrganismi rispetto alla loro maggiore o minore agglutinabilità. Essi osservano che se la funzione agglutinogena e l'attitudine agglutinativa sono proprietà molto comuni fra gli esseri unicellulari, pure, nel fenomeno dell'agglutinazione si riscontrano quantitativamente differenze enormi, dal potere agglutinante di 1:1000000 di alcuni sieri antitifosi su alcuni bacilli del tifo, al potere agglutinante quasi nullo di altri sieri sopra altre cellule; e che relativamente ai microrganismi, sono appunto quelli dotati di maggiore motilità i più sensibili ai sieri agglutinanti. Da queste osservazioni già apparirebbe che l'agglutinabilità dovesse stare in rapporti molto stretti colla motilità. Per chiarire questo problema gli autori studiarono bacilli del tifo recentemente isolati, poco o nulla agglutinabili, e videro questa proprietà comparire o aumentare a poco a poco nei successivi passaggi, ed osservarono sempre la perfetta motilità dei bacilli tifici agglutinabili e la motilità dubbia o nulla dei bacilli inagglutinabili. Tentarono pure di produrre artificialmente razze inagglutinabili o quasi, e riuscirono a ciò coltivando un bacillo del tifo a 42°; in

(1) C. Nicolle et M. Trenel, *Recherches sur le phénomène de l'agglutination.* (Annales de l'Institut Pasteur, T. XVI, 1902).

queste condizioni l' agglutinabilità diminuiva rapidamente. Bastava però qualche passaggio a 36° per ritornarla normale; contemporaneamente la motilità spariva o ricompariva. Fecero anche esperienze sopra un microrganismo inagglutinabile e immobile isolato dalla vescichetta biliare di una cavia inoculata col bacillo tifoso. Questo batterio conservava tali proprietà coltivato a 25°-35°, mentre coltivato a 18°-20° non tardava a mostrare una motilità prima leggiera, poi sempre più netta, unitamente a una sensibilità sempre maggiore verso il siero specifico. Perciò gli autori vennero alla conclusione che benchè la motilità non sia una condizione assoluta per l' esistenza delle proprietà agglutinativa e agglutinogena, pure essa deve avere in questo fenomeno una grande importanza, anzi l' importanza massima. E precisamente dicono: « La motilité des microbes tenant à la présence des cils à leur surface, il paraît légitime de penser que c'est la tunique ciliée de ces êtres qui joue le rôle capital dans le phénomène de l'agglutination. Les microbes mobiles doivent l'importance de leurs propriétés agglutinative et agglutinogène au développement de cette tunique ciliée. Les microbes immobiles, chez lesquels cette tunique est rudimentaire et se reduit sans doute à un simple revêtement, ne possedent ces propriétés qu'à un degré infiniment plus faible. Aucun microbe cependant ne doit en être dépourvu, car tous possedent une membrane d'enveloppe ».

Quasi contemporaneamente a *Nicolle* e *Trenel*, il *Defalle* [1] prendendo le mosse dall'osservazione dovuta al *Malvoz* che i microbi ottenuti raschiando la candela dopo filtrata la cultura, e lavati abbondantemente in acqua non sono più agglutinabili, e contemporaneamente non si può più in essi mettere in evidenza le ciglia, volle ricercare se realmente esistesse un rapporto fra il numero e lo sviluppo delle ciglia e la facilità con cui un microrganismo può venire agglutinato. Questo autore sperimentò sopra una quantità assai ri-

---

[1] W. Defalle, *Recherches sur le rôle de l'enveloppe des microbes dans l'agglutination.* (Annales de l' Inst. Pasteur, T. XVI, 1902).

levante di microbi mobili ed immobili, provvisti e sprovvisti di capsula, appartenenti a specie differentissime e venne alla conclusione che l' iniezione di microrganismi ciliati o contornati da una spessa guaina mucosa dà al siero il maggiore potere agglutinante, e che inoltre fra i microrganismi ciliati quelli che posseggono più cigli sono quelli che si dimostrano più sensibili alle agglutinine. Questa maggiore sensibilità è evidente anche rispetto alle sostanze agglutinanti chimiche come l'acido acetico, la formalina, il sublimato, ecc. Secondo l'autore, queste esperienze sarebbero più convincenti se si potesse sperimentare sopra un microrganismo a volontà mobile o immobile. E seguendo appunto quest'ordine di idee, egli, in un'altra serie d'esperienze, si servì del bacillo *mycoides* che coltivato su agar a 37° e trapiantato ogni giorno è fornito di numerose ciglia, mentre le colture in agar derivanti da spore contengono bacilli delle stesse dimensioni degli altri, ma molto meno mobili e o sprovvisti di ciglia o con cigli rari e corti. Iniettando queste due varietà ottenne un siero molto più attivo con la varietà mobile che con quella immobile. Per cui il *Defalle* conclude che le agglutinine sono gli anticorpi dell'involucro microbico qualunque sia la sua natura.

A conclusioni assai diverse, circa l'assoluto parallelismo fra agglutinabilità e motilità dei microrganismi, giunge invece il *Lesieur* (1). L' autore ricorda come alcuni bacilli di *Eberth* recentemente isolati dall'organismo o dalle acque, siano poco o punto agglutinabili, e come essi acquistino questa proprietà dopo ripetuti passaggi nei mezzi di cultura, mentre è pure noto che passaggi successivi favoriscono lo sviluppo della motilità anche in microrganismi primitivamente quasi immobili. Egli però non potè riscontrare, sperimentando su 35 campioni di tifo provenienti dal sangue o da acque, l'esistenza di un rapporto assoluto e costante fra la mobilità naturale e l'agglutinabilità primitiva di questi microrganismi. Cercò pure aumentare e diminuire artificialmente la motilità, per vedere

(1) C. Lesieur, *Rapports entre l'agglutinabilité et la mobilité des bacilles d'Eberth.* (Journ. de phys. et de path. gén., V, 1903).

se parallelamente si modificasse l'agglutinabilità. Per ottenere culture dotate della massima motilità usò il mezzo nutritivo proposto dal *Cambier*, aiutandosi anche col metodo del selezionamento mediante la candela *Chamberland F*. Dei tre bacilli su cui sperimentò, due mostrarono parallelismo fra motilità e agglutinabilità, nel terzo benchè la motilità fosse aumentata, l'attitudine agglutinativa si mantenne costantemente nella proporzione 1:100. Per diminuire la motilità, l'autore si servì di varî metodi. Colle culture a 44°.5 i resultati non furono costanti. A questa temperatura disgenesica due bacilli non furono influenzati nella loro agglutinabilità, uno diminuì da 1:100 a 1:30; la motilità in tutti e tre non sembrava modificata. Con le culture in brodo fenicato, due microrganismi diminuirono la loro agglutinabilità, il primo da 1 : 100 a 1:5, il secondo da 1:50 a 1:15 dopo 4 passaggi, benchè la loro motilità non fosse notevolmente modificata; un terzo bacillo che perse in parte la sua motilità, da un tasso d'agglutinazione uguale a 1:100, scese dopo 4 generazioni a 1:10. Cercando di diminuire la motilità col metodo di selezione colla candela porosa, ottenne diminuzione del movimento e spesso contemporaneamente aumento dell'agglutinabilità; fatto quest'ultimo spiegabile, secondo l'autore, per i passaggi successivi che richiede questo metodo. Perciò il *Lesieur* ritiene che non vi sia un rapporto assoluto e costante fra la mobilità e l'agglutinabilità sia primitive, naturali, sia artificialmente modificate; le risemine successive sembrano avere un'influenza preponderante sull'attitudine agglutinativa anche fatta in condizioni in cui non si sviluppa la motilità.

Ultimo il *De Rossi* (1), in una recente pubblicazione, tentò di risolvere il problema usando una tecnica del tutto diversa da quella dei suoi predecessori. Coll'aiuto del suo metodo per la colorazione delle ciglia, dimostrò anzitutto come questa parte del microrganismo non subisca morfologicamente nessuna modificazione nel fenomeno dell'agglutinazione, dando

(1) G. De Rossi, *Sui fenomeni di agglutinazione dei batteri*. (Archivio di sc. mediche, vol. XXVIII, fasc. I, 1904).

così una nuova prova e diretta dell' inesattezza dell' ipotesi del *Dineur*. Inoltre avendo osservato come alcuni microrganismi posseggano ciglia facilmente staccabili, pensò questo essere un buon materiale per la soluzione del presente problema. Scelse un bacillo isolato casualmente da una farina e che poteva essere identificato pel bacillo *subtilis* di *Ehrenberg*, solo che mancava in brodo la caratteristica pellicola e mostrava azione nociva verso gli animali da esperimento, poichè un' agarcoltura diluita in acqua uccideva abitualmente in modo rapido i conigli con fenomeni d' intossicazione. Da culture in agar l' autore fece emulsioni in soluzione fisiologica, emulsione che veniva agitata in apposito recipiente sterilizzato per circa 10 minuti. Dopo questo trattamento l' osservazione microscopica metteva in evidenza un numero straordinario di bacilli immobili e perfettamente isolati; la colorazione gli mostrò quasi esclusivamente bacilli privi di ciglia e numerose ciglia isolate. Centrifugò una parte di questa emulsione e nel liquido limpido così ottenuto rimaneva soltanto qualche rarissimo bacillo e una quantità invece enorme di ciglia.

Il deposito formatosi nei tubetti della centrifuga fu dall'autore ripreso con nuova soluzione fisiologica, di nuovo agitato per staccare le ciglia che fossero rimaste ancora aderenti al microrganismo, centrifugato nuovamente, e, messo da parte il liquido limpido, il sedimento batterico fu ripreso con soluzione fisiologica in quantità uguale al liquido centrifugato. L'autore aveva così ottenuto quattro diversi liquidi: il primo, *liquido integro*, era dato da quella quantità di emulsione originale messa da parte prima dello scuotimento e della centrifugazione, e conteneva bacilli mobili provvisti delle loro ciglia; il secondo, *liquido cigliare*, e cioè il liquido limpido ottenuto dopo la prima centrifugazione e contenente le ciglia di un numero di batteri circa uguale a quello contenuto in egual volume di emulsione integra; il terzo, *liquido di lavaggio*, con rare ciglia e rari microrganismi; il quarto, *liquido batterico*, che contiene bacilli privi di ciglia e in quantità circa uguale a quelli di un egual volume di emulsione originale. Con ognuno di questi liquidi fece a distanza di 8 giorni, due

inoculazioni, in dose di 2 cc., nel peritoneo di conigli scelti quasi dello stesso peso che venivano salassati 6 giorni dopo l'ultima iniezione. I sieri così ottenuti furono saggiati rispetto al loro valore agglutinante, su brodoculture contenenti microrganismi tutti mobilissimi, e i risultati avuti (l'osservazione veniva fatta dopo mezz'ora di soggiorno a 37° e al microscopio) furono: il siero integro agglutinava nettamente nella diluizione 1:1600, il siero-bacilli all'1:750, il siero-ciglia all'1:650, il siero-lavaggio all'1:50. Quindi, secondo le esperienze del *De Rossi*, l'apparato ciliare contribuisce a costituire il potere agglutinogeno dei microrganismi, ma non è questa una sua proprietà specifica, anzi è divisa in parti sensibilmente uguali col rimanente del corpo batterico, ed è perciò presumibilmente una proprietà del protoplasma batterico in genere. Ma l'autore volle risolvere anche l'altra parte della quistione, se cioè la maggiore agglutinabilità dei bacilli mobili, non essendo dipendente da uno specifico potere agglutinogeno delle ciglia, non poteva dipendere invece da una maggiore affinità dell'agglutinina per la sostanza ciliare. E infatti il *De Rossi* riscontrò che la fissazione dell'agglutinina si opera colla massima intensità per parte delle ciglia, e solo in piccola parte dai corpi bacillari; egli aggiungendo quantità variabili di siero ai suoi tre liquidi (è escluso il liquido di lavaggio) vide dopo circa 13 ore di contatto che l'emulsione di cultura integra abolisce il potere agglutinante anche di notevole quantità di siero, e che il liquido contenente le ciglia ha presso a poco la stessa azione, mentre ha un'azione molto minore il liquido contenente i soli corpi batterici. Questi risultati ottenne con tutti e tre i sieri, per cui non si può parlare di un'azione elettiva del siero-bacilli o del siero-ciglia sui corpi batterici o sulle ciglia, e non si può quindi ritenere giusta l'ipotesi di *Smith* e *Reagh* della esistenza cioè di una somato-agglutinina e di una cilioagglutinina. Per quello che riguarda le modificazioni del potere agglutinogeno e dell'attitudine agglutinativa in microrganismi a volontà mobili o immobili, l'autore sperimentò sopra un coli che coltivato a 15° era mobilissimo e con molte ciglia, coltivato a 37° quasi com-

pletamente immobile e senza ciglia, o solo alcuni individui possedevano uno o due ciglia. I sieri ottenuti con queste due varietà si dimostrarono molto attivi per la forma mobile, il siero 15° agglutinando nella diluizione 1:1000 e il siero 37° nella diluizione 1:800; mentre sulla forma immobile la loro azione era già dubbia nella diluizione 1:50.

Come apparisce da questo riassunto dei lavori, assai scarsi in verità, fatti su questo soggetto, l'opinione dominante è che l'agglutinabilità maggiore o minore di un microrganismo è in generale connessa colla sua maggiore o minore motilità. Questo affermano assolutamente i due primi autori e a questa conclusione portano pure le esperienze del *De Rossi*. Solo il *Lesieur* trova che microrganismi mobili possono essere agglutinati meno di microrganismi immobili, e che anche nello stesso microrganismo le variazioni della motilità non sono accompagnate necessariamente da analoghe variazioni dell'agglutinabilità. È vero che il *De Rossi* obietta che non possiamo essere sicuri se i microrganismi del *Lesieur* fossero realmente bacilli del tifo; e posso concordare in parte con lui. Infatti l'autore non ci dice per nulla su che cosa si basi per la loro identificazione; e quando ci parla di bacilli, specie se isolati dall'acqua, mobili e non agglutinabili o poco dal tifosiero, il dubbio è più che legittimo. Precisamente in questo ambiente troppi sono i microrganismi che molto facilmente si possono confondere col bacillo di *Eberth*, per non dare grande importanza diagnostica appunto alla prova col siero. Il dubbio però non mi sembra più ragionevole nel caso inverso, cioè quando l'autore parla di microbi poco mobili e tuttavia facilmente agglutinabili dal tifosiero; qui realmente si deve trattare di bacilli di *Eberth*.

Per tutto questo non è ingiustificato ritenere che i risultati avuti dal *Lesieur* sono per lo meno tali da fare sospettare dell'esattezza o almeno della portata generale delle conclusioni cui giunsero gli altri autori.

Del resto, se si scorrono i lavori ormai così abbondanti, che si occupano sotto altri punti di vista del fenomeno dell'agglutinazione, si trovano talora fatti che confermerebbero

i risultati del *Lesieur*. Citerò il *Radziewsky* (1) che ottenne per 3 coli, di cui il primo immobile e gli altri mobili, sia pure poco, sieri del valore agglutinante rispettivamente di 0.001, 0.0001, 0.001; e lo *Schottmüller* (2) che ebbe sieri del valore di 1:100 sia iniettando un coli poco mobile, sia iniettando un paratifo dotato di mobilità vivace.

Data perciò la scarsità dei lavori su questo soggetto e la poca concordanza nelle loro conclusioni, non mi è sembrato inutile portare qualche altro dato per la risoluzione di un tale problema, adoperando un materiale che mi parve adatto a questo scopo.

Ebbi occasione, due anni fa, d'isolare dalle acque di pozzi di Firenze 10 microrganismi appartenenti al gruppo del *bacterium coli*, alcuni assai mobili, altri poco ed altri nulla. Il fatto che questi bacilli erano molto vicini fra loro, la loro origine immediata uguale, il tempo sensibilmente uguale del loro soggiorno in laboratorio, mi fecero ritenere che potessero fornirmi qualche risultato non trascurabile.

*
* *

Dò qui una breve descrizione dei 10 microrganismi:

Bacillo 1.

Forma. — Bastoncini tozzi, a estremità arrotondate, alcuni quasi a forma di cocco; in generale isolati, talora uniti a due, non si osservano filamenti. Lunghi da μ 0.6 a μ 2, larghi da μ 0.4 a μ 0.6 (3).

Colorabilità. — Bene colorabili coi comuni colori d'anilina; non resistono al Gram.

Motilità. — Nella maggioranza mobili, alcuni con semplice movimento rotatorio, altri con movimento di translazione esteso ma non molto vivace. In emulsioni dense microrganismi mobilissimi.

(1) A. Radziewsky, *Beitrag zur Kenntniss des Bacterium coli.* (Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXIV, 1900).

(2) Schottmüller, *Weitere Mittheilungen über mehrere das Bild des Typhus bietende Krankheitsfälle, hervorgerufen durch typhusähnliche Bacillen.* (Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXVI, 1901).

(3) Le misurazioni sono state fatte col 2 $^{mm}/_{m}$. Immersione omog. Kor. e l'ocul. comp. 12 microm.

Fatta la colorazione speciale delle ciglia, secondo il metodo *De Rossi*, e come media del conteggio fatto in numerosi campi e in preparati derivanti da culture diverse, si ha: bacilli privi di ciglia 51.09 °/₀, con 1 solo ciglio 25.68 °/₀ con 2 ciglia 11.65 °/₀, con 3 ciglia 7.76 °/₀, con 4 ciglia 3.77 °/₀. La lunghezza delle ciglia è in media di μ 5.9, con una lunghezza minima di μ 3.32, e una massima di μ 9.9 (¹).

Piastre di gelatina. — Dopo 48 ore colonie piccole, grigiastre, trasparenti, a margini ondulati; a $^{60}/_{1}$ finamente granulose, in alcune sono visibili venature, però non molto nette. In seguito diventano assai opache, non si estendeno molto, e anche dopo 8 giorni il loro diametro è di poco superiore a 1 mm.

Infissione in gelatina. — Buon sviluppo lungo l'infissione e in superficie.

Strisciamento in agar. — Sviluppo molto abbondante dopo 24 ore, e che non presenta nulla di caratteristico.

Brodo. — Dopo 18 ore intorbidamento omogeneo e leggiere pellicole alla superficie; dopo 48 ore comincia a formarsi un leggiero deposito.

In patata. — Dopo 24 ore già evidente lo sviluppo sotto forma di patina grigiastra, che in seguito si estende su quasi tutta la superficie della patata e apparisce sollevata, grigiastra.

Infissione in gel. Abba lattosata al 2 °/₀. — Dopo 48 ore si ha produzione di bolle di gas. In seguito la superficie della gelatina appare convessa per la spinta del gas. Anche dopo 8 giorni lo sviluppo in superficie è poco esteso.

Latte. — Buona coagulazione dopo 48 ore.

Liquidi di Capaldi e Proskauer. — Dopo 24 ore nel liquido I leggiero intorbidamento; nel liquido II dopo 20 ore reazione leggermente acida.

Reazione dell'indolo (²). — Leggerissima.

Reazione del rosso neutro. — Positiva.

Potere patogeno. — Assente.

Agglutinazione col tifosiero. — Colla diluizione 1 : 50 si avverte dopo 24 ore, solamente un precipitato leggermente più abbondante che nel controllo.

Bacillo 2.

Forma. — Come l'1, ma si osservano alcuni filamenti. Lunghi da μ 0 5-1.8, larghi da μ 0.4-0.5.

Colorabilità. — Come l'1.

(¹) Naturalmente queste cifre hanno solo un valore comparativo e non stanno a rappresentare la vera lunghezza delle ciglia, poichè la misurazione fu necessariamente fatta dopo che il microrganismo aveva subìto l'azione dei varii agenti che si adoperano per la colorazione speciale.

(²) L'indolo fu ricercato in brodoculture di 8 giorni.

Motilità. — Microrganismi nella maggioranza mobili, alcuni con movimento ratatorio, altri con movimento di translazione esteso ma non molto vivace, altri con movimento di translazione vivace. In emulsioni dense, microrganismi molto mobili.

Individui privi di ciglia 51.19 °/₀, con 1 solo ciglio 26.78 °/₀, con 2 ciglia 10.01 °/₀, con 3 ciglia 4.99 °/₀, con 4 ciglia 2.14 °/₀, alcuni rarissimi con 6 ciglia.

La lunghezza delle ciglia è in media di μ 5.8, con una lunghezza minima di μ 3.32 e una massima di μ 9.9.

Piastre di gelatina. — Dopo 48 ore, colonie in generale piccole, alcune raggiungono il diametro di 1 mm., grigiastre, assai trasparenti, e a margini ondulati; a $^{60}/_{1}$ le venature sono molto evidenti. Si mantengono anche in seguito abbastanza sottili, e dopo 8 giorni possono raggiungere il diametro di circa 3 mm.

Infissione in gelatina. — Buon sviluppo lungo l'innesto e in superficie.

Strisciamento in agar. — Come l'1.

Brodo. — Dopo 18 ore intorbidamento uniforme; dopo 3 giorni qualche leggiera pellicola alla superficie.

In patata. — Sviluppo come l'1, ma più rigoglioso.

Infissione in gelatina Abba lattosata al 2 °/₀. — Come l'1.

Latte. — La coagulazione comincia dopo 3 giorni.

Liquidi di Capaldi e Proskauer. — Come l'1.

Reazione dell'indolo. — Negativa.

Reazione del rosso neutro. — Positiva.

Potere patogeno. — Una cavia del peso di gr. 470 è uccisa in 24 ore da una iniezione intraperitoneale di 2 cc. di brodocultura di 18 ore.

Si isola il microrganismo dal sangue del cuore.

Agglutinazione col tifosiero. — Negativa all'1 : 50.

Bacillo 3.

Forma. — Come l'1. Lunghi da μ 0.4-2, larghi da μ 0.3-0.6.

Colorabilità. — Come l'1.

Motilità. — Microrganismi dotati di movimento oscillatorio assai vivace, alcuni con movimento rotatorio. In nessuno movimento di translazione, nemmeno in emulsioni dense.

Colla colorazione speciale non si riesce a mettere in evidenza ciglia.

Piastre di gelatina. — Dopo 48 ore colonie piccole, grigiastre, mediocremente trasparenti, a margine poco ondulato; a $^{60}/_{1}$ finamente granulose. In seguito diventano piuttosto spesse, con margine sempre poco ondulato, e possono raggiungere dopo 8 giorni il diametro di 2 mm.

Infissione in gelatina. — Buon sviluppo lungo il canale d'infissione e in superficie.

Strisciamento in agar. — Sviluppo un po' meno rigoglioso dell'1.

Brodo. — Dopo 18 ore intorbidamento uniforme meno forte che nell' 1, e deposito assai abbondante. In seguito formazione di leggiere pellicole alla superficie.

Su patata. — Patina di colore giallastro sporco, mediocremente sollevata, mediocremente estesa, non molto umida.

Infissione in gelatina Abba lattosata al 2 %. — Come l' 1, ma minore sviluppo di gas.

Latte. — Dopo 8 giorni si osserva in fondo al tubetto uno strato coagulato, alto meno di 1 cm.

Liquidi di Capaldi e Proskauer. — Come l' 1.

Reazione dell' indolo. — Negativa.

Reazione del rosso neutro. — Positiva.

Potere patogeno. — Assente.

Agglutinazione col tifosiero. — Negativa all' 1 : 50.

Bacillo 4.

Forma. — Come l' 1. Lunghi da μ 0.8 a μ 2.4, larghi da μ 0.6 a μ 1.

Colorabilità. — Come l' 1.

Motilità. — Microrganismi in massima parte immobili o dotati di movimento oscillatorio; alcuni con movimento rotatorio. Anche in emulsioni dense non si osserva movimento di translazione.

Colla colorazione speciale non si mettono in evidenza ciglia.

Piastre di gelatina. — Dopo 48 ore colonie piccole, grigiastre, mediocremente trasparenti, a margine poco ondulato; a $^{60}/_{1}$ finamente granulose. In seguito diventano assai opache, e anche dopo 8 giorni non superano il diametro di circa 1 mm.

Infissione in gelatina. — Buon sviluppo lungo l' innesto e in superficie.

Strisciamento in agar. — Sviluppo di una patina non molto rigogliosa.

Brodo. — Dopo 18 ore intorbidamento omogeneo non molto forte; leggiero deposito.

Su patata. — Sviluppo come l' 1, ma alquanto più scarso, e meno umido.

Infissione in gelatina Abba lattosata al 2 %. — Buono sviluppo; manca però completamente la produzione di gas.

Latte. — Rimane invariato anche dopo 10 giorni.

Liquidi di Capaldi e Proskauer. — Manca lo sviluppo nel liquido I; reazione invariata nel liquido II.

Reazione dell' indolo. — Leggerissima.

Reazione del rosso neutro. — Negativa.

Potere patogeno. — Assente.

Agglutinazione col tifosiero. — Negativa all' 1 : 50.

Bacillo 5.

Forma. — Come l'1; frequenti filamenti. Lunghi da μ 0.8 a μ 2, larghi da μ 0.4 a μ 0.6.

Colorabilità. — Come l'1.

Motilità. — Anche in emulsioni dense solo movimento oscillatorio; rarissimi con movimento rotatorio.

Colla colorazione speciale non si mettono in evidenza ciglia.

Piastre di gelatina. — Dopo 48 ore colonie del diametro di circa 1 mm., grigiastre, molto sottili, a margine molto ondulato; a $^{60}/_{1}$ bene evidenti le venature. Si mantengono sempre assai sottili, e dopo 8 giorni possono raggiungere il diametro di 8 mm.

Infissione in gelatina. — Buono sviluppo lungo l'innesto; scarso in superficie.

Strisciamento in agar. — Sviluppo di una patina non molto rigogliosa.

Brodo. — Dopo 18 ore intorbidamento omogeneo, d'intensità mediocre. Assai rapidamente si ha un leggiero deposito, e dopo 5-6 giorni sottili pellicole alla superficie.

Su patata. — Come l'1.

Infissione in gelatina Abba lattosata al 2 %. — Buono sviluppo lungo l'innesto, scarso in superficie. Non produzione di gaz.

Latte. — Rimane invariato anche dopo 10 giorni.

Liquidi di Capaldi e Proskauer. — Dopo 24 ore il liquido I è limpido; nel liquido II come il 4. Dopo 48 ore il liquido I è sempre limpido, ma si è formato un leggiero deposito.

Reazione dell'indolo. — Leggerissima.

Reazione del rosso neutro. — Positiva.

Potere patogeno. — Assente.

Agglutinazione col tifosiero. — Negativa all'1:50.

Bacillo 6.

Forma. — Come l'1. Lunghi da μ 0.5 a μ 2.4, larghi da μ 0.4 a μ 0.8.

Colorabilità. — Come l'1.

Motilità. — Microrganismi in maggioranza con solo movimento oscillatorio; alcuni con movimento di translazione talora assai vivace. Nelle emulsioni diluite il movimento di translazione si osserva molto raramente.

Individui privi di ciglia 82.75 %, con 1 ciglio 12.78 %, con 2 ciglia 3.5 %, alcuni rari con 3 ciglia. La lunghezza delle ciglia è in media 5.5 μ, con una lunghezza minima di μ 3.32, e una massima di μ 9.1.

Piastra di gelatina. — Dopo 48 ore colonie del diametro di circa mm. 1 $^1/_2$, grigiastre, sottili, a margine ondulato; a $^{60}/_1$ venature ben visibili verso la periferia. In seguito diventano più spesse e dopo 8 giorni possono raggiungere il diametro di $^1/_2$ cm.

Infissione in gelatina. — Buono sviluppo lungo l'innesto e in superficie.

Strisciamento in agar. — Come l'1.

Brodo. — Dopo 18 ore fortissimo intorbidamento omogeneo; dopo 48 ore comincia un leggiero deposito.

Su patata. — Dopo 18 ore leggiero accenno a patina gialliccia che poi si sviluppa rigogliosamente e apparisce come una patina brunastra, mediòcremente sollevata ed estesa; piuttosto asciutta.

Infissione in gelatina Abba lattosata al 2 °/₀. — Dopo 48 ore si ha produzione di bolle di gas nella parte inferiore del tubetto; in seguito queste aumentano e la superficie della gelatina appare convessa per la spinta del gas. Dopo 8 giorni è assai esteso lo sviluppo in superficie.

Latte. — Perfetta coagulazione dopo 48 ore.

Liquidi di Capaldi e Proskauer. — Dopo 24 ore nel liquido I intorbidamento ben marcato; nel liquido II come l'1.

Reazione dell'indolo. — Intensa.

Reazione del rosso neutro. — Positiva.

Potere patogeno. — Assente.

Agglutinazione col tifosiero. — Negativa all'1 : 50.

Bacillo 7.

Forma. — Come l'1. Lunghi da μ 0.6 a μ 2.4, larghi da μ 0.5 a μ 0.6.

Colorabilità. — Come l'1.

Motilità. — Nelle emulsioni dense in maggioranza solo movimento oscillatorio; alcuni con movimento di rotazione e di translazione vivace.

In emulsioni diluite non si osserva che raramente movimento di translazione, che non è nè molto vivace nè molto esteso.

Individui privi di ciglia 80.46 °/₀, con 1 ciglio 13.63 °/₀, con 2 ciglia 5.84 °/₀, alcuni rari con 3 ciglia. La lunghezza delle ciglia è in media 6.1 μ con una lunghezza minima di μ 3.32, e una massima di μ 9.1.

Piastre di gelatina. — Dopo 48 ore colonie larghe circa 1 mm., grigiastre, non molto sottili, a margine ondulato; a $^{60}/_1$ finamente granulose, venature visibili alla periferia. Dopo 8 giorni possono raggiungere il diametro di $^1/_2$ cm.

Infissione in gelatina. — Buono sviluppo lungo l'innesto, ed esteso sviluppo in superficie.

Strisciamento in agar. — Come l'1.

Brodo. — Dopo 18 ore forte intorbidamento omogeneo; si ha poi rapidamente un abbondante deposito, e più tardi anche leggiere pellicole.

Su patata. — Da principio come il 6; dopo 12 giorni si è formata una patina estesa a tutta la superficie della patata, spessa, bruno-rossastra, a superficie liscia, umida.

Infissione in gelatina Abba lattosata al 2 %. — Come il 6.

Latte. — La coagulazione comincia dopo 48 ore; è completa dopo 4 giorni.

Liquidi di Capaldi e Proskauer. — Dopo 24 ore nel liquido I leggiero intorbidamento,; nel liquido II come il 4.

Reazione dell'indolo. — Intensa.

Reazione del rosso neutro. — Positiva.

Potere patogeno. — Una cavia di gr. 465 è uccisa in meno di 24 ore dall'inoculazione intraperitoneale di 2 cc. di brodocultura. Si isola il microrganismo dal sangue del cuore.

Agglutinazione col sierotifo. — Negativa all'1 : 50.

Bacillo 8.

Forma. — Come l'1. Lunghi da μ 0.9 a μ 2.4, larghi da μ 0.5 a μ 0.9.

Colorabilità. — Come l'1.

Motilità. — Come il bacillo 7.

Individui senza ciglia 79.81 %, con 1 ciglio 16.2 %, con 2 ciglia 1.46 %, con 3 ciglia 2.17 %, e rarissimi bacilli con 4 fino a 6 ciglia. La lunghezza delle ciglia è in media di μ 5.5, con una lunghezza minima di μ 3.82, e una massima di μ 9.1.

Piastre di gelatina. — Dopo 48 ore colonie del diam. di circa 1 mm., grigiastre, non tanto sottili, a margine leggermente ondulato; a $^{60}/_{1}$ finamente granulose con venatura visibile alla periferia. Dopo 8 giorni possono raggiungere il diametro di circa $^{1}/_{2}$ cm.

Infissione in gelatina. — Buono sviluppo lungo il canale d'innesto; esteso in superficie.

Strisciamento in agar. — Come l'1.

Brodo. — Dopo 18 ore intorbidamento omogeneo; dopo 48 ore comincia a formarsi un leggiero deposito.

Su patata. — Dopo 18 ore già visibile lo sviluppo; in seguito si ha formazione di una patina estesa a tutta la superficie, spessa, giallo-biancastra, mediocremente splendente e liscia.

Infissione in gelatina Abba lattosata al 2 %. — Dopo 8 giorni si ha produzione di bolle di gas nella parte bassa del tubetto, per cui la superficie della gelatina diventa leggermente convessa. Lo sviluppo è buono lungo l'innesto, poco esteso in superficie.

Latte. — Coagulazione al 4° giorno.

Liquidi di Capaldi e Proskauer. — Nel liquido I, dopo 24 ore, intorbidamento ben marcato; nel liquido II come il 4.

Reazione dell'indolo. – Intensa.

Reazione del rosso neutro. — Positiva.

Potere patogeno. — Assente.

Agglutinazione col tifosiero. — Colla diluizione 1 : 50 si avverte, dopo 24 ore, un deposito leggermente superiore a quello del controllo.

Bacillo 9.

Forma. — Come l'1. Lunghi da μ 0.5 a μ 1.2, larghi da μ 0.3 a μ 0.5.

Colorabilità. — Come l'1.

Motilità. — In emulsioni dense vari microrganismi con movimento di translazione molto vivaci: in emulsioni diluite in generale movimento oscillatorio e rotatorio, rari microrganismi con movimento di translazione non molto vivace.

Individui senza ciglia 84.26 %, con 1 ciglio 13.09 %, con 2 ciglia 2.63 %, rarissimi con 3 ciglia. La lunghezza delle ciglia è in media 5.8 μ, con una lunghezza minima di μ 3.32, e una massima di μ 8.3.

Piastre di gelatina. — Dopo 48 ore colonie piccole, grigiastre, sottili, a margine leggermente ondulato; a 60/1 finamente granulose, solo in alcune visibile, ma poco, la venatura. In seguito diventano piuttosto spesse, e dopo 8 giorni hanno raggiunto il diam. di circa 4 mm.

Infissione in gelatina. — Buono sviluppo lungo l'innesto e in superficie.

Strisciamento in agar. — Come l'1.

Brodo. — Dopo 18 ore forte intorbidamento omogeneo e deposito.

Su patata. — Già visibile lo sviluppo dopo 18 ore; in seguito formazione di una patina grigiastra, umida, assai sollevata ed estesa.

Infissione in gelatina Abba lattosata al 2 %. — Dopo 48 ore abbondante produzione di gas.

Latte. — Non modificato nemmeno dopo 10 giorni.

Liquidi di Capaldi e Proskauer. — Dopo 24 ore nel liquido I leggiero intorbidamento; nel liquido II come il 4.

Reazione dell'indolo. — Negativa.

Reazione del rosso neutro. — Positiva.

Potere patogeno. — Assente.

Agglutinazione col tifosiero. — Negativa all'1 : 50.

Bacillo 10.

Forma. — Come l'1. Lunghi da μ 0.4 a μ 1.2, larghi da μ 0.4 a μ 0.6.

Colorabilità. — Come l'1.

Motilità. — Anche in emulsioni dense quasi esclusivamente movimento oscillatorio; solo rari microrganismi hanno un movimento di translazione e di rotazione, in generale poco vivace. In emulsioni diluite è rarissimo osservare movimento di translazione.

Individui senza ciglia 92.02 %, quelli ciliati posseggono in generale 1 solo ciglio, rarissimamente 2 o 4. La lunghezza delle ciglia è in media di μ 4.5, con una lunghezza minima di μ 3.32, e una massima di μ 5.8.

Piastre di gelatina. — Dopo 48 ore colonie piccole, grigiastre, sottili, a margine leggermente ondulato; a 60/1 finamente granulose con venatura leggiera alla periferia. Si mantengono sempre assai trasparenti, e dopo 8 giorni possono raggiungere il diam. di circa 4 mm.

Infissione in gelatina. — Buono sviluppo lungo l'innesto e in superficie.

Strisciamento su agar. — Come l'1.

Brodo. — Dopo 18 ore forte intorbidamento omogeneo e deposito.

Su patata. — Già dopo 24 ore è visibile lo sviluppo. Poi come il 9, ma la patina è un po' meno umida.

Infissione in gelatina Abba lattosata al 2 %. — Dopo 48 ore abbondante produzione di gas.

Latte. — Non modificato nemmeno dopo 10 giorni.

Liquidi di Capaldi e Proskauer. — Dopo 24 ore nel liquido I leggiero intorbidamento; nel liquido II come l'1.

Reazione dell'indolo. — Negativa.

Reazione del rosso neutro. — Positiva.

Potere patogeno. — Una cavia di gr. 415 è uccisa in 48 ore da una iniezione intraperitoneale di 2 cc. di brodocultura di 18 ore. Si isola il microrganismo dal sangue del cuore.

Agglutinazione col tifosiero. — Negativa all'1 : 50.

* * *

Per ottenere i sieri agglutinanti, ho adoprato come animali da esperimento le cavie, e ho fatte le iniezioni intraperitoneali.

Dei vari fattori che possono avere importanza nel determinare il potere agglutinante di un siero, e cioè quantità di cultura iniettata, intervallo fra le varie inoculazioni, intervallo fra l'ultima iniezione e il salasso, reazione dell'animale, volli mantenere fisse tutte quelle che dipendevano da me, per aver dati, se fosse possibile, più facilmente comparabili fra loro, per quanto l'avrebbe permesso quel fattore che non possiamo dominare e cioè la diversa reazione individuale.

Siccome però la quantità di animali che avrei dovuto adoperare, sarebbe stata piuttosto rilevante e non mi sarebbe stato perciò facile avere sempre a mia disposizione animali

di peso sensibilmente uguale, così in ricerche preliminari volli vedere se l'iniezione di una uguale quantità di cultura in cavie di peso diverso riuscisse o no a dare al siero degli animali d'esperimento all'incirca lo stesso potere agglutinante. Inoculai perciò a 2 cavie, una del peso di gr. 385, un'altra del peso di gr. 770, cc. 8 di un'emulsione del bacillo 1, divisi in 4 iniezioni a distanza ognuna di 8 giorni. Gli animali furono salassati 8 giorni dopo l'ultima iniezione. Il potere agglutinante del siero della cavia di gr. 385 fu di 1:40000, [1] quello acquistato dal siero della cavia di gr. 770 fu di 1:10000. L'esperienza ripetuta con altre due cavie di peso rispettivamente uguale presso a poco alle prime due dette risultati simili ai precedenti. Mi attenni perciò all'iniezione di quantità di culture proporzionali al peso degli animali, benchè anche in questo modo, come si vedrà in seguito, i risultati non siano stati sempre costanti per ogni singolo microrganismo.

Usai per le inoculazioni agarculture a 37° di circa 18 ore; facevo di queste, emulsioni in soluzione fisiologica, e la quantità iniettata era uguale a cc. 0.5 % di peso dell'animale. Non ho adoprato per le iniezioni, brodoculture, perchè oltre al fatto che con queste si iniettano non solo i bacilli ma anche i prodotti culturali, esse presentavano anche l'inconveniente che i microrganismi in esperimento non si sviluppavano tutti in modo ugualmente rigoglioso in questo mezzo e quindi la quantità di bacilli iniettata sarebbe stata diversa per uno stesso volume, a meno di avere riportato le varie culture alla stessa trasparenza coll'aggiunta di nuovo brodo a quelle più intorbidate. Mi parve perciò più semplice fare addirittura emulsioni in soluzione fisiologica, procurando di averle sempre sensibilmente della stessa opacità. Le quantità di emulsione così ottenute oscillavano da un massimo di circa 15 cc., a un minimo di circa 5 cc., secondo che lo sviluppo dei vari microrganismi sull'agar era più o meno rigoglioso. Scelsi l'intervallo di 8 giorni fra iniezione e iniezione

[1] L'agglutinazione fu osservata macroscopicamente, dopo 6 ore di soggiorno in termostato a 37°.

perchè dopo questo tempo gli animali si erano in generale rimessi dallo stato di depressione a cui abitualmente vanno incontro dopo l'inoculazione, e che si rileva fra altro anche dalla diminuzione di peso. Questa diminuzione fu quasi sempre leggiera e doveva attribuirsi in massima parte al fatto che l'animale non mangiava o poco nei giorni immediatamente successivi all'iniezione. Siccome alcuni di questi microrganismi erano dotati di potere patogeno, così la prima inoculazione fu sempre fatta, tanto per i patogeni quanto per i non patogeni, con materiale ucciso per azione della temperatura di 80° durante 10 minuti. Le altre iniezioni furono fatte con microrganismi vivi; il loro numero fu di 4 per ogni animale, e il salasso fu operato 8 giorni dopo l'ultima inoculazione.

Benchè la prima iniezione fosse fatta con materiale ucciso, pure alcuni animali morirono nel corso del trattamento talora già dopo la prima inoculazione, talora dopo la 2ª, più facilmente dopo la 3ª, una sola volta dopo la 4ª. Naturalmente questi animali furono sostituiti con altri in modo da avere per ogni microrganismo 3 diversi sieri [1].

Il potere agglutinante dei sieri fu saggiato su emulsioni in soluzione fisiologica uguali per densità a quelle che avevano servito per l'immunizzazione e ottenute anche esse da agarculture di circa 18 ore a 37°. Dovendo sperimentare sopra un numero assai rilevante di sieri, preferii, per comodità di tecnica, l'osservazione macroscopica i cui risultati sono del resto tanto paragonabili quanto quelli che si possono avere eseguendo l'osservazione microscopica. La sua durata complessiva fu di 6 ore e i tubetti erano tenuti in termostato a 37°. Una prima osservazione veniva però fatta dopo 15 minuti e in seguito dopo 30, 45 minuti, 1, 2, 4, 6 ore. Il reperto che si può avere dopo 24 ore, in generale, non è diverso da quello che si è già ottenuto dopo 6 ore, e talora anzi dopo 24 ore non è più apprezzabile una differenza fra le diluizioni più alte per le quali però, dopo 6 ore era evidente una leg-

---

[1] Solamente per il bacillo 8 ho sperimentato su soli 2 sieri.

giera agglutinazione, e i tubi di controllo, perchè anche in questi per alcuni microrganismi può essersi prodotto un leggiero sedimento. Perciò ho limitato a 6 ore la durata dell'osservazione.

È noto come talora anche il siero di cavie normali possa avere un leggiero potere agglutinante per il *bacterium coli*; è vero che questo potere è in generale molto debole, ma siccome non potevo sapere che potere agglutinogeno avessero i miei microrganismi, tanto più che secondo alcuni questo gruppo ne avrebbe piuttosto poco, così stimai opportuno provare sotto questo rapporto il siero di ogni animale prima di sottoporlo al trattamento. Il siero di molte cavie si dimostrò assolutamente inattivo; qualche volta ottenni agglutinazione nelle diluizioni 1:20, 1:30, una sola volta nella diluizione 1:60. Poteri agglutinanti che non possono avere avuta nessuna influenza sui miei risultati, giacchè con tutti i microrganismi ottenni sempre sieri dotati d'un potere agglutinante grandemente superiore.

* * *

Riporto qui alcuni dati sugli animali d'esperimento, ricordando che per tutti fu uguale il numero delle iniezioni, l'intervallo fra esse, l'intervallo fra l'ultima e il salasso.

Cavia I, gr. 490 all'inizio del trattamento, gr. 515 alla fine. Riceve in tutto cc. 10 di emulsione del bacillo 1. Sopporta bene le iniezioni; il peso minimo raggiunto è di gr. 470, dopo la prima inoculazione. *Siero 1a.*

Cavia II, gr. 485 all'inizio, gr. 570 alla fine. Riceve in tutto cc. 10 di emulsione del bacillo 1. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è di gr. 460, dopo la prima inoculazione. *Siero 1b.*

Cavia III, gr. 415 all'inizio, gr. 465 alla fine. Riceve in tutto cc. 8.5 di emulsione del bacillo 1. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è di gr. 380, dopo la seconda inoculazione. *Siero 1c.*

Cavia IV, gr. 485 all'inizio, gr. 485 alla fine. Riceve in tutto cc. 10 di emulsione del bacillo 2. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è di gr. 445 dopo la 4ª inoculazione. *Siero 2a.*

Cavia V, gr. 535 all'inizio, gr. 510 alla fine. Riceve in tutto cc. 10.5 di emulsione del bacillo 2. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è di gr. 450 dopo la 4ª inoculazione. *Siero 2b.*

Cavia VI, gr. 515 all'inizio, gr. 500 alla fine. Riceve in tutto cc. 10.25 di emulsione del bacillo 2. Diminuisce in peso dopo la 2ª iniezione, di gr. 85, dopo la 3ª, di gr. 65, arrivando ad un minimo in peso di gr. 480. *Siero 2c.*

Cavia VII, gr. 520 all'inizio, gr. 510 alla fine. Riceve in tutto cc. 10 di emulsione del bacillo 3. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è di gr. 450, dopo la 3ª iniezione. *Siero 3a.*

Cavia VIII, gr. 525 all'inizio, gr. 610 alla fine. Riceve in tutto cc. 11 di emulsione del bacillo 3. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è di gr. 465 dopo la 1ª iniezione. *Siero 3b.*

Cavia IX, gr. 490 all'inizio, gr. 470 alla fine. Riceve in tutto cc. 9.75 di emulsione del bacillo 3. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è di gr. 445 dopo la 1ª iniezione. *Siero 3c.*

Cavia X, gr. 350 all'inizio, gr. 305 alla fine. Riceve in tutto cc. 6.75 di emulsione del bacillo 4. Diminuisce di peso tutta la settimana dopo la 1ª iniezione, arrivando a gr. 295, sopporta bene la 2ª e la 3ª iniezione, torna a diminuire di peso dopo la 4ª. *Siero 4a.*

Cavia XI, gr. 480 all'inizio, gr. 490 alla fine. Riceve in tutto cc. 9.5 di emulsione del bacillo 4. Ha un abbassamento di peso un po' accentuato dopo la 1ª iniezione, scendendo fino a gr. 405; dopo sopporta bene il trattamento. *Siero 4b.*

Cavia XII, gr. 545 all'inizio, gr. 550 alla fine. Riceve in tutto cc. 11 di emulsione del bacillo 4. Sopporta bene il trattamento, solo presenta due diminuzioni di peso assai accentuate ma di breve durata, e cioè di gr. 90 dopo la 2ª iniezione, e di gr. 75 dopo la 3ª. *Siero 4c.*

Cavia XIII, gr. 535 all'inizio, gr. 460 alla fine. Riceve in tutto cc. 10.25 di emulsione del bacillo 5. Presenta una continuata diminuzione di peso dopo la 3ª e la 4ª iniezione, scendendo fino a gr. 415. *Siero 5a.*

Cavia XIV, gr. 510 all'inizio, gr. 570 alla fine. Riceve in tutto cc. 10 di emulsione del bacillo 5. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è di gr. 430 dopo la 2ª iniezione. *Siero 5b.*

Cavia XV, gr. 470 all'inizio, gr. 475 alla fine. Riceve in tutto cc. 9.5 di emulsione del bacillo 5. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è di gr. 425 dopo la 3ª iniezione. *Siero 5c.*

Caria XVI, gr. 525 all'inizio, gr. 485 alla fine. Riceve in tutto cc. 10 di emulsione del bacillo 6. Presenta una continuata diminuzione di peso dopo la 1ª e la 2ª iniezione, scendendo fino a gr. 420. *Siero 6a.*

Cavia XVII, gr. 475 all'inizio, gr. 565 alla fine. Riceve in tutto cc. 10.5 di emulsione del bacillo 6. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è di gr. 455 dopo la 1ª iniezione. *Siero 6b.*

Cavia XVIII, gr. 525 all'inizio, gr. 505 alla fine. Riceve in tutto cc. 10.5 di emulsione del bacillo 6. Ha una perdita in peso di gr. 85 ma di breve durata, dopo la 3ª iniezione. *Siero 6c.*

Cavia XIX, gr. 540 all'inizio, gr. 530 alla fine. Riceve in tutto cc. 10.85 di emulsione del bacillo 7. Presenta una continuata diminuzione di peso dopo la 1ª e la 2ª iniezione, scendendo fino a gr. 445. *Siero 7a.*

Cavia XX, gr. 465 all'inizio, gr. 465 alla fine. Riceve in tutto cc. 9.75 di emulsione del bacillo 7. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è di gr. 410 dopo la 3ª iniezione. *Siero 7b.*

Cavia XXI, gr. 470 all'inizio, gr. 505 alla fine. Riceve in tutto cc. 9.5 di emulsione del bacillo 7. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è di gr. 415 dopo la 2ª iniezione. *Siero 7c.*

Cavia XXII, gr. 545 all'inizio, gr. 500 alla fine. Riceve in tutto cc. 10.25 di emulsione del bacillo 8. Presenta una continuata diminuzione di peso dopo la 1ª e la 2ª iniezione, scendendo fino a gr. 460. *Siero 8a.*

Cavia XXIII, gr. 460 all'inizio, gr. 480 alla fine. Riceve in tutto cc. 9.25 di emulsione del bacillo 8. Presenta due diminuzioni di peso assai accentuate ma di breve durata, e cioè di gr. 100 dopo la 2ª iniezione e di gr. 110 dopo la 3ª. *Siero 8b.*

Cavia XXIV, gr. 390 all'inizio, gr. 430 alla fine. Riceve in tutto cc. 8.5 di emulsione del bacillo 9. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è il peso iniziale. *Siero 9a.*

Cavia XXV, gr. 445 all'inizio, gr. 540 alla fine. Riceve in tutto cc. 10 di emulsione del bacillo 9. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è di gr. 410 dopo la 1ª iniezione. *Siero 9b.*

Cavia XXVI, gr. 565 all'inizio, gr. 520 alla fine. Riceve in tutto cc. 10.5 di emulsione del bacillo 9. Diminuisce di peso durante la prima settimana e parte della seconda, scendendo fino a gr. 475; in seguito sopporta bene le iniezioni. *Siero 9c.*

Cavia XXVII, gr. 440 all'inizio, gr. 415 alla fine. Riceve in tutto cc. 8.75 di emulsione del bacillo 10. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è di gr. 375 dopo la 4ª iniezione. *Siero 10a.*

Cavia XXVIII, gr. 450 all'inizio, gr. 480 alla fine. Riceve in tutto cc. 9.25 di emulsione del bacillo 10. Sopporta bene il trattamento; il peso minimo raggiunto è di gr. 400 dopo la 1ª iniezione. *Siero 10b.*

Cavia XXIX, gr. 535 all'inizio, gr. 500 alla fine. Riceve in tutto cc. 10.25 di emulsione del bacillo 10. Sopporta bene il trattamento, solo presenta una diminuzione di peso assai accentuata dopo la 1ª iniezione, scendendo fino a gr. 460. *Siero 10c.*

* * *

Riunisco nella seguente tabella i risultati ottenuti con i miei sieri, sia per ciò che riguarda il loro titolo agglutinante, sia per ciò che riguarda il loro potere di produrre l'agglutinazione completa, e la rapidità con cui l'agglutinazione si inizia.

Microrganismi	Sieri	Titolo agglutinante dopo 6 ore	Agglutinazione completa dopo 24 ore*	Titolo agglutinante dopo 15m.	Osservazioni
1	Siero 1*a*	1 : 30000	—	1 : 1000	
	» 1*b*	1 : 20000	—	1 : 1000	
	» 1*c*	1 : 20000	—	1 : 500	
2	» 2*a*	1 : 5000	1 : 50	1 : 500	
	» 2*b*	1 : 5000	1 : 100	1 : 1000	
	» 2*c*	1 : 5000	1 : 100	1 : 1000	
3	» 3*a*	1 : 10000	—	1 : 100	
	» 3*b*	1 : 5000	1 : 50	1 : 200	
	» 3*c*	1 : 10000	1 : 100	1 : 50	Per i microrganismi 4 e 5 l'agglutinazione comincia solo dopo $^3/_4$ d'ora a 1 ora, anche nella diluizione 1 : 50
4	» 4*a*	1 : 500	1 : 200	—	
	» 4*b*	1 : 200	1 : 100	—	
	» 4*c*	1 : 1000	1 : 500	—	
5	» 5*a*	1 : 500	—	—	
	» 5*b*	1 : 500	—	—	
	» 5*c*	1 : 200	1 : 100	—	
6	» 6*a*	1 : 20000	1 : 1000	1 : 200	
	» 6*b*	1 : 20000	1 : 1000	1 : 200	
	» 6*c*	1 : 10000	1 : 1000	1 : 100	
7	» 7*a*	1 : 10000	1 : 500	1 : 100	
	» 7*b*	1 : 30000	1 : 1000	1 : 100	
	» 7*c*	1 : 10000	1 : 500	1 : 100	
8	» 8*a*	1 : 5000	1 : 200	1 : 100	
	» 8*b*	1 : 1000	1 : 200	1 : 50	
9	» 9*a*	1 : 20000	1 : 100	1 : 500	
	» 9*b*	1 : 1000	—	1 : 50	
	» 9*c*	1 : 10000	1 : 50	1 : 50	
10	» 10*a*	1 : 20000	1 : 50	1 : 50	
	» 10*b*	1 : 20000	1 : 50	1 : 50	
	» 10*c*	1 : 5000	—	1 : 50	

* Non sono state sperimentate diluzioni inferiori all' 1 : 50.

Come apparisce dalla prima parte di questa tavola, se per alcuni microrganismi i sieri ottenuti posseggono un potere agglutinante circa

uguale, per altri abbiamo invece delle differenze ragguardevoli. A che può essere attribuito questo fatto? Non alla quantità di emulsione iniettata, perchè anche se non giusta l'idea d'iniettare quantità proporzionali al peso dell'animale, non di rado cavie inoculate con una quantità di microrganismi maggiore hanno dato sieri di potere agglutinante minore (cavie VII-VIII, XIX-XX, XXIV-XXV, XXVIII-XXIX). Non dall'intervallo fra iniezione e iniezione o fra l'ultima e il salasso, perchè se non avessi eseguite le inoculazioni a distanze di tempo uguali, avrei dovuto lasciarmi regolare, come altri ha fatto, dal momento in cui l'animale si fosse rimesso dall'abbattimento che segue ogni iniezione; ma per avere sieri di ugual potere non è necessario aspettare questo momento, poichè animali a cui successive iniezioni furono fatte mentre il loro peso era in diminuzione ed animali che furono inoculati quando erano ritornati perfettamente normali, hanno potuto dare sieri di azione uguale (cavie XIII-XIV, XVI-XVII, XIX-XXI). Io non saprei perciò a che attribuire queste differenze se non alla diversità di reazione dei vari individui. È però certo indipendente da quella reazione che può essere apprezzata dalle oscillazioni del peso. Infatti le cavie XXIV e XXV sopportarono ugualmente bene le iniezioni dando sieri di potere molto distante fra loro, mentre le cavie V e VI di cui la prima sopportò bene il trattamento, mentre la seconda presentò un abbassamento di peso assai forte e durevole dopo la 2ª e la 3ª iniezione, danno sieri di potere uguale.

Siccome però i successivi passaggi aumentano, secondo alcuni, l'attitudine agglutinativa dei microrganismi, così poteva nascere il sospetto che queste differenze dipendessero da che talora la cultura da cui veniva ottenuta l'emulsione sulla quale era provato il siero derivasse da una serie di culture fatte a breve intervallo, talora invece da culture di una certa età. Questo era realmente molto poco probabile, perchè a motivo delle continue iniezioni negli animali i bacilli erano spessissimo riseminati. Tuttavia volli sperimentare col bacillo 9, uno di quelli in cui queste differenze sono più spiccate, e saggiando col siero 9b ottenni gli stessi risultati tanto con una emulsione derivante da una cultura che rappresentava il 7° dei passaggi fatti a intervallo di 24 ore, quanto con una emulsione ottenuta da una cultura che proveniva da un'altra cultura di 14 giorni.

Malgrado ciò, dai risultati avuti, apparisce evidente come l'agglutinabilità non sia perfettamente parallela allo sviluppo dell'apparato ciliare. Infatti i microrganismi 1 e 2 che rispetto alle ciglia possono dirsi uguali, hanno dato sieri, il primo oscillanti fra l'1 : 20000 e l'1 : 30000, il secondo non superiori all'1 : 5000. Inoltre bacilli con le ciglia meno sviluppate di questi due hanno spesso dato origine a sieri di potere superiore a quelli dati dal bacillo 2 e talora raggiungenti il titolo agglutinante dei sieri ottenuti col bacillo 1. Di più il bacillo 3, immobile e

privo di ciglia, dà origine a sieri non certamente di azione inferiore a quelli prodotti col bacillo 2. È vero però che i poteri agglutinanti più deboli sono dovuti a due microrganismi immobili e privi di ciglia, cioè ai bacilli 4 e 5, specialmente quest'ultimo, che non ha mai provocato sieri con un potere agglutinante superiore all'1 : 500.

Quando invece si voglia prendere come misura del potere agglutinante l'agglutinazione completa, cioè la chiarificazione perfetta dell'emulsione, allora si hanno i risultati riuniti nella parte mediana della tabella Si può intanto notare come anche qui i vari sieri avuti per uno stesso microrganismo non si comportino spesso in modo uguale, e come non esista parallelismo fra questa e la prima parte. Ma se tali risultati si mettono in rapporto collo sviluppo dell'apparato ciliare, il parallelismo è anche minore di quello che non risulti dalla prima parte della tavola. Infatti mentre col bacillo 4, privo di ciglia, si ha per il siero 4c l'agglutinazione completa fino alla diluizione 1 : 500, col bacillo 2, abbondantemente provvisto di ciglia, l'agglutinazione completa non si ha al disopra della diluizione 1 : 100, e col becillo 1, pure molto ciliato, non si ha nemmeno nella diluizione 1 : 50. E microrganismi che hanno l'apparato ciliare sensibilmente sviluppato in modo uguale offrono sotto questo punto di vista differenze molto grandi, così i bacilli 6 e 7 presentano l'agglutinazione completa anche in diluizioni di circa l'1 : 1000, mentre nei bacilli 8, 9 e 10 questa si ottiene solo con diluizioni che vanno dall'1 : 50 all'1 : 200.

L'ultima parte della tabella contiene i risultati avuti tenendo conto della rapidità con cui avviene l'agglutinazione. Anche essi non sono in perfetta concordanza con quelli delle altre parti, ma presentano però fra di loro una maggiore omogeneità. Partendo da questi risultati si possono raggruppare i microrganismi sperimentati in 3 gruppi. Al primo appartengono i bacilli 1 e 2 che sono agglutinati dopo 15^m anche con diluizioni che oscillano sull'1 : 1000; al secondo tutti gli altri (eccetto i bacilli 4 e 5) che sono agglutinati dopo 15^m da diluizioni che vanno dall'1 : 50 all'1 : 200; al terzo i due bacilli 4 e 5 che non sono agglutinati nemmeno dalla diluizione 1 : 50 dopo 15^m, ma solo dopo $^3/_4$ d'ora o 1 ora. Se si eccettua il bacillo 3, abbiamo ora un vero parallelismo fra sviluppo dell'apparato ciliare e agglutinabilità. Infatti dovendo raggruppare questi microrganismi, seguendo il criterio della quantità delle ciglia si verrebbero a formare pure 3 gruppi, e ciascuno di essi comprenderebbe (sempre eccettuato il bacillo 3) gli stessi microrganismi dei gruppi precedenti. E precisamente formerebbero il primo, i bacilli con una proporzione di individui non ciliati di circa il 50 %, e cioè i bacilli 1 e 2; il secondo, quelli con una percentuale di circa dall'80 a 90, e cicè i bacilli 6, 7, 8, 9, 10; il terzo, quelli privi di ciglia, e cioè i bacilli 4 e 5. Anche in questo caso però il parallelismo non può dirsi completo per l'eccezione del bacillo 3.

* * *

Concludendo, da queste mie esperienze risulta un fatto già osservato da tutti gli autori che si sono occupati di questo soggetto, e che cioè i microrganismi mobili sono in generale più agglutinabili dei microrganismi immobili. D' altra parte però i miei resultati non concordano con tutte le conclusioni di *Nicolle* e *Trenel* e del *Defalle*, poichè anche microrganismi immobili possono talvolta produrre sieri altrettanto energici ed essere altrettanto facilmente agglutinati, quanto i bacilli mobili, e perchè non è sempre vero che fra i microrganismi ciliati quelli che posseggono più ciglia siano quelli che si dimostrano più sensibili alla agglutinazione. I fatti da me osservati quindi, si accorderebbero maggiormente con quelli ottenuti dal *Lesieur*. È necessario però osservare che degli autori sopracitati, il *Lesieur* non ci dice quale sia stato il suo criterio nel determinare il valore agglutinante dei sieri adoprati, e che *Nicolle* e *Trenel* e *Defalle* non hanno protratto la durata della loro osservazione al di là di 1 ora; e questo fatto potrebbe dare ragione dei loro resultati, poichè come appare dalle mie esperienze, appunto nella maggiore o minore rapidità con cui si produce l'agglutinazione si ha il massimo se non completo parallelismo fra questo fenomeno e lo sviluppo dell'apparato ciliare. Questa maggiore rapidità dell'agglutinazione nei microrganismi ciliati era già stata ammessa da *Martini* e *Lentz* (1) che riguardo all'agglutinazione dei bacilli della dissenteria dicono precisamente: « In der Regel trat die Agglutination etwas langsamer ein als bei den Typhusbacillen unter der Einwirkung des Typhusserums, ein Ereigniss, das wohl in Zusammenhang mit der mangelnden Beweglichkeit der Ruhrbacillen steht ».

Tanto le mie conclusioni quanto quelle degli autori ora citati, si fondano su criteri di concomitanza, e il loro valore, per

(1) E. Martini u. O. Letnz, *Ueber die Differenzierung der Ruhrbacillen mittels der Agglutination.* (Zeitschr. f. Hyg., Bd. XLI, 1902).

ciò che concerne l'importanza delle ciglia nel fenomeno dell'agglutinazione non è certamente assoluto. Non può dirsi altrettanto delle esperienze del *De Rossi* che direttamente ha potuto dimostrare la parte che deve essere data alle ciglia in questo fenomeno. Ma tali esperienze sono realmente in disaccordo coi miei risultati? Il lavoro del *De Rossi* deve portare solamente alla conclusione che in uno stesso microrganismo l'agglutinabilità è maggiore quando sia provvisto delle sue ciglia, di quando invece manchi di questa sua parte; e anche se questo fatto avrà una portata generale, si potrà sempre ugualmente ammettere che in microrganismi diversi la sostanza agglutinabile possa trovarsi in quantità tanto diversa da superare in un bacillo non ciliato quella contenuta in un bacillo ciliato. Molto probabilmente perchè il fenomeno dell'agglutinazione si compia in modo almeno uguale in un microrganismo ciliato e in un microrganismo non ciliato, bisognerà che quest'ultimo contenga una quantità di sostanza agglutinabile molto maggiore, data la speciale sensibilità delle ciglia verso l'agglutinina; e questo può spiegare come in generale i bacilli privi di ciglia sieno più difficilmente agglutinabili, senza però dovere dare a questo fatto un'idea di necessità.

Non sappiamo perchè le ciglia godano, rispetto al corpo batterico, di tanta maggiore affinità verso la sostanza agglutinante. Per le esperienze del *De Rossi* si deve ritenere che la quantità di sostanza agglutinabile sia sensibilmente uguale per quantità e assolutamente uguale per qualità tanto nel corpo batterico quanto nelle ciglia, poichè i sieri ottenuti coll'iniezione degli uni e delle altre posseggono quantità uguali di agglutinina e dotata della stessa azione. Può venire perciò l'idea che nelle ciglia questa sostanza agglutinabile si trovi in condizioni tali da potersi mettere più facilmente in contatto coll'agglutinina, e se si pensa che dato un ugual volume, le ciglia, per la loro esiguità, presentano una superficie enormemente maggiore dei corpi batterici, è razionale supporre che a questo fatto precisamente debba attribuirsi la sensibilità maggiore delle ciglia, poichè anche se il fenomeno della

agglutinazione non fosse, come vuole *Gruber*, un fenomeno di superficie, la penetrazione dell'agglutinina verrebbe per questa speciale disposizione grandemente facilitata. Ciò spiegherebbe il perchè appunto nella rapidità con cui l'agglutinazione si verifica si abbia il massimo parallelismo fra lo sviluppo dell'apparato ciliare e il fenomeno dell'agglutinazione.

* * *

È stato mio scopo in questo lavoro di osservare semplicemente il modo di comportarsi, nel fenomeno dell'agglutinazione, di microrganismi ciliati e non ciliati. Non mi sono perciò occupato di riconoscere se l'agglutinazione minore fosse dipendente da una minore attitudine agglutinativa o da un minore potere agglutinogeno del bacillo. Tanto più che questo non mi sarebbe forse stato molto facile, perchè il gruppo del *b. coli* è tutt'altro che ben definito dal punto di vista dell'agglutinazione, e che le varie razze che lo compongono si comportano spesso rispetto ai sieri agglutinanti, come specie perfettamente diverse. Nè credo di riferire qui il modo con cui varia l'agglutinabilità di uno stesso microrganismo col variare della sua motilità, perchè m'è sembrato che questo problema fosse diverso da quello ora considerato, e perciò pubblicherò separatamente le esperienze che ho già in corso su tale soggetto.

Firenze, Novembre 1904.

RENDICONTI

DELLE

ADUNANZE DELL' ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA

Resoconto sommario delle sedute.

Adunanza pubblica del dì 15 Dicembre 1904.

Presiede il Prof. A. LUSTIG, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Banchi, Banti, Bloch, Bufalini, Burci, Caccia, Cocchi, Chiarugi, Giuntoli, Guidi, Levi, Livini, Lustig, Marcacci, Orefici, Picchi, Puritz, Radaeli, Salaghi, Stori.

M. Salaghi. — *Sopra un caso di spondilosi rizomelica.*

L'O. presenta un giovane di 26 anni, altrimenti sano, benchè piuttosto gracile, A. A. di Livorno affetto da tal malattia. Dal 1° esame fatto nel settembre u. s. risultò quanto segue.

Gentilizio e anamnesi negativi. Tre anni fa cominciarono dolori ai fianchi seguenti le creste iliache fino alle S. A. S., non che al dorso e al collo. Tali dolori erano a periodi intermittenti, e persistono tuttora alla nuca e regione cucullare a destra, risvegliati dai movimenti del capo nei quali si percepiscono piccoli scrosci. A poco a poco si sviluppò una rigidità totale della spina con cifoscogliosi cervico-dorsale destra (la cifosi prevale di gran lunga alla scogliosi), nonchè rigidità parziale delle anche. I movimenti di rotazione del capo sono abbastanza liberi, mentre la flessione da ambo i lati e in avanti e indietro è per gran parte impedita. La spina si muove *in toto* come una colonna di sasso intorno alle articolazioni coxo-femorali. Queste presentano limitate sopratutto l'abduzione e la rotazione esterna; esagerando i movimenti passivi si risveglia dolore all'inguine senza che si sentano rumori di scroscio.

Al 2° esame fatto il giorno della seduta si osservò. Aumento della cifosi, mentre sono scomparsi i dolori al collo ed è un poco aumentata la mobilità delle anche. Alle spalle i movimenti son liberi, ma dan luogo a lievi *craquements*. È notevole l'appiattimento del torace in senso sagittale con petto a imbuto, specie in corrispondenza della metà inferiore dello sterno: il tipo di respirazione è addominale. Denutriti i muscoli dorsali e glutei.

La prognosi del caso deve considerarsi molto riservata, stante l'aggravamento di alcuni sintomi, non ostante la remittenza di altri.

L'O. tratta poi dell'etiologia e diagnosi differenziale della spondilite rizomelica rispetto ad altre forme morbose, quali la cifosi eredotraumatica di *Bechterew*, l'osteite deformante di *Paget*, la spondilite traumatica di *Kümmel*, l'artrite deformante, il reumatismo cronico della colonna vertebrale, il male di *Pott*, la spondilite luetica e blenorragica, e altre.

Mentre l'etiologia della spondilosi rizomelica è oscura, deve ammettersi la sua entità anatomo-patologica e clinica bene distinta da tutte le altre affezioni della spina.

Giuseppe Levi. — *Ricerche sul volume delle cellule.*

Intendo di riferire qui i primi risultati di una vasta serie di ricerche che ho iniziate e che sono destinate all'indagine di un problema quasi affatto trascurato fino ad oggi, quali siano cioè i principali fattori che regolano il volume delle cellule negli organismi animali.

Io non mi nascondo le difficoltà che la risoluzione di tale problema deve incontrare; esso può essere aggredito tanto con metodi sperimentali che con ricerche comparative; per il momento io mi attenni a queste ultime ed è su di esse che mi propongo di riferire.

Non è certo la prima volta che si eseguiscono misurazioni di cellule su larga scala, ma queste non erano dirette ad uno scopo determinato e perciò non erano state eseguite sistematicamente come io ho fatto.

Quando anni or sono io eseguii alcune indagini citologiche sulle cellule gangliari, fui colpito dalla circostanza che il volume di quegli elementi è nei singoli animali in un certo rapporto colla massa del corpo; ma questo risultato era desunto dallo studio di un numero limitato di specie e sopratutto mi mancavano dati che mi permettessero di affermare se altri elementi oltre le cellule gangliari subiscono le identiche oscillazioni.

Negli ultimi due anni raccolsi numerosi organi di differenti mammiferi, che fissai e colorii tutti nell'identico modo; le misurazioni furono eseguite col micrometro oculare. Non mi fermerò per ora su modalità tecniche; certamente sarebbe stato desiderabile di prendere come esponente della massa della cellula il suo volume, ma spesso il calcolo del volume di una cellula incontra difficoltà insormontabili e perciò fui

costretto ad accontentarmi di paragonare fra loro la media fra due diametri.

Certamente le cause di errore sono molte; ho cercato di eliminare quelle inerenti alla fissazione, fissando il materiale collo stesso fissatore; un' altra causa di errore è data dalle variazioni che le cellule subiscono in rapporto ai differenti stati funzionali (specialmente le cellule ghiandolari).

Il risultato più evidente che ottenni finora è che il volume di alcuni speciali elementi fibre nervose, cellule gangliari, fibre del cristallino, ed in misura minore le fibre muscolari striate, varia in rapporto colla massa del corpo. Per citare un esempio, le cellule aggiunte della regione del fondo dello stomaco subiscono nei vari animali oscillazioni poco rilevanti, fra un minimo di 13,5 μ nel vesperugo noctula ed un massimo di 20 μ nel canis fam., cavia, arvicola ecc.; a quali cause si debbano attribuire queste variazioni io non lo so affatto finora, ma certamente esse non sono in rapporto col volume dell' animale.

Le cellule dei gangli spinali invece raggiungono un massimo di circa 100 μ nel bos taurus ed un minimo di 26 μ nella pachiura etrusca (un insettivoro di piccola mole); naturalmente questo confronto fu stabilito fra le cellule più voluminose dei gangli di ciascuno dei due animali, perchè com' è noto in quegli organi vi sono elementi di volume differentissimo.

Se oltre che colla massa del corpo queste od altre cellule siano in rapporto colla sede che l' animale occupa nell' albero filogenetico, non ho alcun dato per affermarlo, perchè non ho neppur completato la sintesi dei dati che ho raccolto, e forse lo studio dei soli Mammiferi è affatto insufficiente per la risoluzione di quel problema.

Mi limiterò perciò a discutere il solo fatto su cui io ho dei dati sicuri, il rapporto diretto da me riscontrato fra massa del corpo ed il volume di alcune speciali cellule; come possiamo spiegarcelo?

Ecco il concetto che io mi sarei formato:

Secondo la legge di *Spencer* le cellule non possono oltrepassare un certo volume poichè mentre la loro superficie cresce come il quadrato, la loro massa cresce come il cubo e perciò oltre un certo limite le loro condizioni di nutrizione divengono troppo sfavorevoli.

Non deve perciò destare meraviglia che il volume della maggiore parte delle cellule oscilli entro limiti poco ampî nei più svariati animali; durante lo sviluppo embrionario le cellule, raggiunto il loro volume optimum, si moltiplicano ed è naturalmente per la moltiplicazione delle cellule e non per aumento del loro volume che ha luogo l' accrescimento degli organi.

In alcuni speciali casi, negli organi cioè nei quali, come nel sistema nervoso, avviene una precocissima differenziazione degli elementi, le cellule specifiche perdono la proprietà di moltiplicarsi ed all' accre-

scimento dell'organo suppliscono speciali elementi non differenziati, le cellule germinali; ma una parte non indifferente all'accrescimento dell'organo ha anche l'aumento di volume delle cellule specifiche, poichè è noto che le cellule gangliari e le fibre nervose continuano ad accrescersi durante lo sviluppo embrionario. Le mie ricerche tendono a dimostrare che quest'accrescimento in volume delle cellule specifiche è tanto maggiore quanto più grande è il volume che l'organo raggiunge.

Il Segretario degli Atti
F. RADAELI.

Adunanza pubblica del dì 12 Gennaio 1905.

Presiede il Prof. G. MYA, *Vice-Presidente.*

Sono presenti i Soci: BADUEL, BANCHI, BARGIONI, BUFALINI, BLOCH, BURCI, CHIARUGI, GIUNTOLI, GRAZZI, LEVI, LIVINI, MYA, PICCHI, PURITZ, RADAELI, STORI, TANZI, TIBERTI.

Il **Presidente** comunica che nell'adunanza plenaria dell'Accademia Medico-Fisica e della Società Filoiatrica del 22 Decembre scorso, è stata letta ed approvata la relazione della Commissione per l'assegnazione del premio Zannetti con la quale il premio veniva attribuito al dott. *Mario Donati* della Clinica Chirurgica di Torino e veniva vivamente lodato il lavoro del dott. *Oscar Marchetti* della Clinica Chirurgica di Firenze.

Banchi. — *Sul cervello di due mostri ciclopi* (con dimostrazione di pezzi anatomici e disegni). Il lavoro è pubblicato in esteso nel n. 2, dell'anno 59° (1905) dello *Sperimentale.*

Il Segretario degli Atti
F. RADAELI.

Adunanza pubblica del dì 19 Gennaio 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: BANCHI, BLOCH, BUFALINI, BURCI, CELONI, CHIARUGI, COCCHI, FRANCIONI, GIUNTOLI, LEVI, LUSTIG, MYA, PICCHI.

Burci. — Ringrazia i colleghi della nomina a presidente, dicendosi animato da buona volontà per far fare alla Accademia un lavoro proficuo

per la scienza e il decoro della Società: richiede però per questo la valida cooperazione di tutti i soci.

Non essendoci nessuna comunicazione all' ordine del giorno dichiara sciolta la seduta.

Il Vice-Segretario degli Atti
L. PICCHI.

Adunanza pubblica del dì 26 Gennaio 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: BESSONE, BUFALINI, BURCI, CELONI, COCCHI, DEL GRECO G., DESSY, FRANCIONI, LIVINI, LUSTIG, PEREYRA, PICCHI, PURITZ, SALAGHI, STORI, TIBERTI.

Stori. Presenta un malato operato nel 1892 dal compianto prof. Colzi di innesto degli ureteri nel retto.

Dessy. — *Sulla necrosi multipla del grasso addominale.*

L'O. che nel suo esercizio nel Sud America ha avuto occasione di vedere e studiare alcuni casi di questa alterazione patologica, ne illustra rapidamente il reperto anatomo-patologico e riferisce di esser riuscito a riprodurla tipicamente negli animali (cani).

Dessy. — *I risultati delle vaccinazioni antipestose col vaccino Lustig-Galeotti.*

L' O. trovandosi alla Direzione del Laboratorio d' igiene della Plata ebbe l' incarico dalla Direzione di Sanità di studiare e provvedere ad una epidemia di peste scoppiata nel decembre 1900 fra gli operai del porto di S. Nicolas de les Arroyos. Pensò che il modo migliore di troncare questa epidemia giunta a 18 casi, era quello di vaccinare tutti gli individui che coi malati e coi locali praticati dai medesimi avessero contatto: preparò ed usò il vaccino antipestoso col metodo Lustig-Galeotti.

I risultati ottenuti furono ottimi perchè l' epidemia fu nettamente troncata.

Può anche assicurare che su 600 persone vaccinate con dosi di gr. 0,005 di vaccino secco non ebbe a rilevare nessuno inconveniente ma solo la nota e normale reazione delle prime 24 ore.

Lustig. Ringrazia il dott. *Dessy* che ha voluto usando il suo metodo

nella preparazione del vaccino contribuire a diffonderne l'uso anche nel Sud America.

È lieto poi anche che i risultati ottenuti concordino completamente con quelli ottenuti nell'India.

Il Vice-Segretario degli Atti
L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 9 Febbraio 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Baduel, Banchi, Bessone, Burci, Capei M., Celoni, Chiarugi, Daddi, Del Greco G., Francioni, Lenzi, Levi, Lustig, Marcacci, Picchi, Radaeli, Taddei, Tiberti.

Presidente. — Comunica che è pervenuta alla Presidenza una lettera del prof. *Chiarugi* nella quale si propone di aprire in seno all'Accademia una pubblica discussione sull'acqua potabile di Firenze.

La proposta del prof. *Chiarugi* sarà messa all'ordine del giorno della prossima adunanza.

Luigi Lenzi. — *Due strume a sede rara (linguale e soprajoidea) per anomalia di sviluppo dello intiero abbozzo tiroideo mediano primitivo. Ablazione. Mixoedema.*

L'A. riferisce sul caso di una donna di 42 anni, alla quale, nel corso di una grave infezione tifica, era comparsa nella regione soprajoidea mediana una tumefazione indolente, del volume di una nocciuola che per quattro anni andò lentamente accrescendosi e sconfinando poi in gran parte verso la regione soprajoidea laterale destra, nel tempo stesso che si andavano grado a grado facendo manifesti dei disturbi nella deglutizione dei cibi solidi, nella fonazione, (timbro nasale della voce), e nella respirazione.

L'esame clinico fece rilevare, oltre a quello sopra ricordato, un secondo tumore situato nello spessore della base linguale, tumore emisferico, grosso come un uovo di piccione, che occupava lo spazio interposto tra il V linguale e l'epiglottide e presentava alla superficie un'abbondante rete di vasi turgidi e tortuosi. Tumore duro elastico, che occupava quasi tutto l'ostio faringeo ed impediva di vedere col laringoscopio, l'epiglottide e le corde vocali.

L'esistenza di questo tumore dava ragione dei disturbi faringei e respiratorii presentati dalla paziente e che male sarebbero stati attribuibili al tumore esterno, esistente nella regione soprajoidea. Questo era elissoidale, un poco schiacciato, coperto da cute sana, liscio, non fluttuante e non presentava altro che qualche aderenza profonda verso il corpo dell'joide.

Sia per i caratteri fisici che per la sede e pel decorso clinico, in via di esclusione si fece diagnosi di gozzi sviluppati molto probabilmente in due tiroidi aberranti, soprajoidea l'una e della base linguale l'altra, originatesi molto probabilmente dalla persistenza di due frammenti del peduncolo epiteliale solido (tratto tireo-glosso) che unisce nei primissimi momenti dello sviluppo l'abbozzo tiroideo mediano alla parete ventrale faringea. La palpazione non aveva permesso di riconoscere, se al collo, nella sede normale esisteva la tiroide.

Stante l'aumento progressivo di volume dei tumori ed i disturbi provocati specialmente da quello a sede linguale, essi vennero asportati completamente dalla via soprajoidea laterale, attraverso una sola incisione, evitando la via buccale o la transjoidea con sezione dell'joide, senza avere bisogno di tracheotomia preventiva e del tamponamento della faringe.

Il decorso post-operatorio fu ottimo. Solamente in 18ª giornata dalla operazione, la malata è presa ad un tratto da una crisi di delirio furioso ed appare come oppressa da spaventose allucinazioni. È assolutamente incosciente ed in qualche momento furiosa. Questi fenomeni, dopo essere durati qualche ora, si attenuano per essere seguiti da altri, pure a carico della psiche, rappresentati da un delirio di persecuzione e da un tetro mutismo nel quale la malata si è chiusa. I fenomeni furono attribuiti ad una *psicosi post-operatoria* e la paziente che voleva insistentemente lasciar l'ospedale, tornò a casa sotto la responsabilità dei parenti.

L'esame microscopico confermò in tutti e due i tumori asportati, la diagnosi della loro natura tiroidea. Si trattava realmente di due gozzi con interessanti particolarità istologiche.

Quello a sede linguale in moltissimi punti mostrava un aspetto ancora normale. In alcuni punti però presentava le alterazioni proprie del gozzo follicolare, in altri quelle del gozzo colloide. Lo stroma connettivale in certe zone oltre all'essere in prevalenza sull'elemento ghiandolare aveva subita una degenerazione speciale, per cui era divenuto come amorfo. Si distinguevano in mezzo poi al tessuto connettivale fattosi così omogeneo, delle zolle tondeggianti che spiccavano per il colorito un poco diverso dal fondo, ed avevano contorni sfumati, indecisi che ripetevano in certo modo la forma di vescicole tiroidee nelle quali non si potevano più riconoscere gli elementi in modo distinto. Sembrava quasi che stroma e vescicole avessero subita quella che fu descritta come *degenerazione cerea*

propria a certi tessuti e che diede talora il nome a certe modalità di gozzi (gozzo cereo). La colorazione di *Galeotti* dimostrò nelle cellule dei follicoli tiroidei, fatti di attiva funzionalità secretoria, specie nei punti ove la struttura dei follicoli era rimasta quasi normale.

In molti punti, tra le vescicole, specie verso la periferia del tumore, si vedevano dei piccoli accumuli epiteliali pieni. Essi in parte dipendevano da una proliferazione dell'epitelio vescicolare; in parte rappresentavano accumuli epiteliali embrionarii in mezzo ai quali era possibile di vedere la neoformazione di follicoli.

Questi fatti erano più manifesti nelle zone periferiche della ghiandola, ma si osservavano anche in altre parti e questo reperto faceva ripensare a quanto già fu osservato ed ammesso da *Lustig* studiando l'istogenesi della tiroide nel feto e nell'embrione.

Nella struma submascellare le alterazioni consistevano in gravissime emorragie occupanti tutta la parte centrale del tumore, che avevano dissociato ed in molti luoghi distrutto lo stroma connettivale, che in certi punti era degenerato così da assumer male i colori, e presentava qua e là degli aggruppamenti piccolissimi cellulari di 4 o 5 elementi che non erano altro che avanzi di vescicole collabite, senza più traccia di lume nè di colloide. Nella zona periferica del tumore le vescicole erano numerose e di volume svariato, con fatti di proliferazione epiteliale e neoformazione vescicolare.

Si osservavano anche qui accumuli epiteliali compatti, di natura embrionaria, bene riconoscibili per la maggiore intensità con la quale i loro nuclei assumevano i colori.

Tra la zona periferica e quella centrale occupata dalle emorragie esistevano delle vescicole assai ampie e distese da abbondante colloide, che raggiungevano anche 200 μ.

Il metodo *Galeotti* dimostrò anche qui nelle cellule dei follicoli, abbondanti granuli fucsinofili e basofili, indice d'una intensa attività secretoria. Anche questa struma adunque, non ostante le molteplici alterazioni degenerative, presentava come la prima segni di persistente e notevole funzionalità in buona parte dell'elemento ghiandolare, e fatti proliferativi e neoformazione vescicolare in mezzo agli accumuli epiteliali embrionarii simili a quelli di cui fu segnalata la importanza da *Biondi*.

Sembrava confermata così la diagnosi di *strume sviluppate in tiroidi aberranti*, derivate dalla probabile persistenza di due frammenti del peduncolo epiteliale che riunisce la tiroide mediana alla parete centrale faringea, frammenti che, indipendentemente dalla discesa normale della parte principale dell'abbozzo tiroideo stesso, dovevano essersi staccati e soffermati l'uno alla base della lingua e l'altro a livello dell'ioide.

Ma questa diagnosi dovè presto essere modificata pel decorso cli-

nico che l'operata presentò poco dopo la sua partenza dall'ospedale, inquantochè si fecero manifesti dei sintomi obiettivi così caratteristici, specialmente d'indole trofica, ed altri fenomeni così classici dal lato della psiche, da costituire uno dei più tipici quadri di *mixoedema*.

Ripensando allora alle gravi turbe nervose che la paziente aveva presentate e che erano state attribuite lì per lì ad una psicosi post-operatoria, ricordando altresì che non era mai stato possibile all'esame obbiettivo di apprezzare al collo la esistenza della tiroide, sorgeva spontanea la domanda se in realtà i due gozzi estirpati anzichè essere due frammenti aberranti, non avessero rappresentato la totalità o quasi dell'apparecchio tiroideo, arrestatosi per una anomalia di sviluppo embrionario, nella sua discesa normale. Apparecchio imperfetto, rudimentale quindi, nel quale era avvenuta poi una alterazione secondaria, la produzione di due gozzi. Così considerando le cose, si spiegavano meglio tutti i fenomeni che erano susseguiti alla loro asportazione. Queste due strume venivano ad assumere così, anzichè il valore di due semplici accessorie, una dignità fisiologica assai più importante, inquantochè a loro sole, o quasi, doveva essere affidata la totalità della funzione protettiva-specifica che l'apparato tiroideo è chiamato a disimpegnare nell'economia dell'organismo.

Il mixoedema in genere sussegue con grande rarità all'ablazione delle tiroidi accessorie.

Considerando per contro la grande frequenza (20 %) con la quale fu osservato nei casi di strume linguali, delle quali a tutt'oggi non si conoscono che 32 casi, appare ancora più probabile la già accennata supposizione, che cioè in questi casi debba realmente trattarsi di un arresto di sviluppo totale, in sede abnorme, della tiroide mediana, tanto da consigliare i chirurghi ad usare una maggiore cautela nel praticarne la estirpazione.

Nel caso attuale ci si poteva domandare se i disturbi nervosi gravi, coi quali bruscamente si iniziò la sintomatologia nella paziente, che ricordavano molto anche la tetania, potessero essere attribuiti a fatti di insufficienza paratiroidea. Certo è che nè macroscopicamente nè all'esame istologico mai si potè riscontrare in questi casi tessuto coi caratteri di quello paratiroideo. L'evoluzione successiva dei fatti clinici, la rapidità con la quale i primi sintomi nervosi, minacciosi si dileguarono, e la possibilità di già osservata nel mixoedema, di insorgere anzichè tardivamente e lentamente, in modo violento, con turbe isteriche e fatti di vera mania, facevano escludere che si fosse avuto a che fare con tetania paratireopriva. Il caso clinico confermava così le teorie ammesse genialmente da Vassale per le ricerche sperimentali.

L'A. prende occasione da questo argomento per accennare così incidentalmente come avendo iniziate delle ricerche di controllo sulla funzione paratiroidea nei cani, non avrebbe potuto, fino ad ora, osser-

vare con quella costanza che altri Autori descrivono, l'insorgenza di questi fenomeni d'intossicazione acuta e rapidamente mortali.

Non crede che ciò possa dipendere dalla tecnica, o dall'aver praticato estirpazioni incomplete delle paratiroidi normali. Devono certo essere molto frequenti quelle soprannumerarie, incluse forse nei lobi tiroidei e che possono persistere, non essendo visibili durante l'operazione.

Una influenza forse può anche averla in questi casi la dieta tenuta da questi cani, dieta a prevalenza idrocarbonata e poco abbondante, per cui essendo basso il coefficiente urotossico, veniva ad essere ritardata la manifestazione di quei fenomeni che, per la mancanza della funzione protettiva esercitata dall'apparecchio paratiroideo, dovrebbero presto insorgere in modo conclamato.

Lustig. Domanda schiarimenti a proposito di quanto l'A. ha accennato circa l'influenza della dieta.

Lenzi. Risponde di non avere altro che accennato ad una ipotesi, sapendosi come i fenomeni di insufficienza si manifestino più gravi e più pronti se gli animali vengono nutriti abbondantemente e specie con sostanze azotate. Si propone di studiare la questione particolarmente, e ripete di aver solo accennato ai fatti fino ad ora resultati dai suoi primi esperimenti, che non infirmano per ora quelli degli altri AA., ma che lo hanno sorpreso, almeno perchè i disturbi sono insorti solo raramente.

Chiarugi. Riferendosi alle ricerche sperimentali riferite da varii autori, sulla asportazione dell'intiero apparecchio paratiroideo in certe specie di animali, chiede all'A. se le creda operazioni facilmente eseguibili.

Lenzi. Dimostra come, data la sede anatomica normale di talune paratiroidi, in molti animali, ove si eccettuino il cane e pochi altri, non è possibile si sia potuta praticare una paratiroidectomia completa, a meno che non si sia eseguita anche l'ablazione dei lobi tiroidei. Ma in questo caso le condizioni di esperimento sono cambiate, e non si può più parlare della soppressione della sola funzione paratiroidea.

Il Segretario degli Atti
F. Radaeli.

Adunanza pubblica del dì 16 Febbraio 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Baduel, Banchi, Banti, Bessone, Bloch, Burci, Capei G., Capei M., Chiarugi, Corsini, Del Greco E., Del Greco G., Francioni, Fano, Giuntoli, Grazzi, Lenzi, Livini, Luisada, Lustig, Mercanti, Pacchioni, Pereyra, Picchi, Puritz, Radaeli, Salaghi, Taddei, Tiberti, Toti.

Burci. La questione dell'acqua è per Firenze una questione importantissima, addirittura vitale. Era naturale che l'Accademia se ne occupasse ora che sembra cominci un risveglio della pubblica opinione in proposito. Il collega prof. *Chiarugi* inviando al Consiglio Direttivo la lettera che il segretario sta per leggere, ha offerto l'occasione per la discussione.

Radaeli legge la lettera:

28 Gennaio 1905.

Illustrissimo sig. Presidente,

Una questione di vitale importanza per Firenze è quella dell'acqua potabile. Se tutti ammettono che sia per quantità insufficiente ai bisogni, molti discutono ancora se sia buona e pura, e se vada o no facilmente soggetta ad inquinamenti. Mentre si riconosce la necessità, anzi l'urgenza, di fornire Firenze di acqua abbondante e buona, non esiste uniformità di vedute sulla maniera di risolvere il grave e difficile problema. Questo deve essere senza dubbio considerato da varii punti di vista, dal lato igienico e tecnico, come dal lato finanziario. La nostra Accademia, che sempre si è interessata, oltrechè di argomenti di carattere strettamente scientifico, anche di questioni di medicina pubblica e di igiene, e specialmente di quelle di importanza locale, non può nè deve astenersi, a mio avviso, dal discutere il problema dell'acqua potabile di Firenze, di fronte al quale ciascuno deve assumere quella parte di responsabilità che gli spetta. Credo anzi che, per la speciale competenza di alcuni nostri Colleghi, una discussione ampia ed approfondita sul lato igienico del problema, troverebbe nella nostra Accademia la sua sede naturale.

Per queste considerazioni, ho l'onore di proporre che abbia luogo in seno all'Accademia Medico-Fisica una pubblica discussione sull'ac-

qua potabile di Firenze, rimettendomi a codesto Onorevole Consiglio per tutto quanto riguarda la miglior maniera per tradurre in atto la mia proposta.

Con ossequio

Devotissimo
G. CHIARUGI.

Burci. Domanda al prof. *Chiarugi* se ha nulla da aggiungere a quanto è ora stato letto.

Chiarugi. Ringrazia il Consiglio Direttivo dell'accoglienza fatta alla sua proposta: giustifica la sua domanda ricordando le discussioni sui sieri e vaccini che dimostrano le consuetudini dell'Accademia ad occuparsi di argomenti pratici oltrechè teorici.

Crede che il problema dell'acqua si imponga perchè la quantità scarsissima della medesima di fronte al continuo aumentare delle abitazioni e della popolazione, richiede un provvedimento.

In una questione simile ciascuno deve contribuire ad illuminare gli Enti costituiti responsabili delle decisioni e lo deve naturalmente nei limiti della sua competenza.

Loda vivamente il Consiglio per gl'inviti che ha mandato a persone non facenti parte della Società ma competentissime nell'argomento.

Burci. Domanda ai convenuti quale ordine credono seguire nel trattare l'argomento.

Roster. Domanda se si deve cominciare dal giudicare l'acqua o semplicemente se si deve discutere dei mezzi d'approvvigionamento.

Banti. Crede che l'ordine sarebbe il seguente: tutti sanno che l'acqua attualmente distribuita è insufficiente e si tratta di aumentarne la quantità.

Si deve conservare l'attuale aumentandola? oppure si deve abbandonarla completamente sostituendola con altra?

Roster. Credeva che ormai tutti si fosse persuasi sulla cattiva qualite dell'acqua municipale, fino dal 1886 e nel 1888 una Commissione composta dei professori *Banti*, *Roster* e *Stefanelli* l'aveva esaminata e dichiarata poco buona e anche dopo altre Commissioni ed altri studî erano stati fatti, ma delle conclusioni della scienza pochi si curarono.

Solo quando nel 1890-91 l'acqua di Montereggi che rappresentava solo $^1/_{14}$ di quella distribuita, diffuse in Firenze in pochi giorni oltre 2000 casi di tifo, i fiorentini ebbero un momento di rivolta, ma poi si riaddormentarono di nuovo. Adesso però che, oltre esser cattiva, l'acqua manca, sorge da ogni parte un'agitazione, e sia la benvenuta.

L'acqua potabile di Firenze è sospetta ed eventualmente pericolosa, che è quanto dire peggio che cattiva.

Un'acqua può esser cattiva per mancanza o eccesso nel suo contenuto in sali, ma qui non è questo caso; l'acqua di Firenze non è al

riparo dalle infiltrazioni e dagli inquinamenti esterni, e se non ha ancora portato in Firenze nessuna epidemia di tifo è in caso di portarne da un momento all'altro.

Nel 1888 la Commissione concludeva:

« 1. L'acqua di Montereggi riuscita di *mediocre qualità* all'esame « chimico, per le resultanze batterioscopiche deve considerarsi come « *inadatta agli usi potabili.*

« 2. L'acqua della Galleria dell'Anconella riuscita pur *mediocre* per « i responsi dell'analisi chimica, si è dimostrata abbastanza buona al- « l'esame biologico durante il periodo d'osservazione. Però alcuni re- « sultati dell'esame biologico stesso, ed in specie i cambiamenti di « composizione verificatisi in particolari circostanze *accennano, d'ac-* « *cordo col criterio chimico,* che l'acqua della Galleria non è da rite- « nersi sempre ed in momento difesa da possibili contaminazioni ».

Le Commissione raccomandava quindi l'esame del terreno nel quale e dal quale si raccoglie l'acqua, ritenendo necessario quest'esame « *per-* « *chè alcune condizioni locali suscitano il dubbio che in date circostanze* « *l'acqua della Galleria possa rimanere inquinata e diventare dannosa* « *alla salute pubblica* ».

Le conclusioni della Commissione non ottennero nessun resultato e fu solo dopo che l'acqua di Montereggi portò nel 1890-91 più di 2000 casi di tifo in meno di 3 mesi, che fu definitivamente abbandonata.

Per giudicare un'acqua non bisogna prendere separatamente i resultati delle varie ricerche, bisogna bensì riunire esami fisici, chimici e batteriologici e non trascurare l'esame importantissimo dei terreni dai quali proviene: e specialmente quando si tratta d'acqua di conduttura bisogna essere severissimi. Un pozzo può esser dannoso ad una cerchia ristretta di persone, una conduttura può ammalare un'intera città.

Per venire ai criteri che ci fanno dichiarar cattiva la nostra acqua diremo che l'esame della temperatura che nello stesso anno subisce oscillazioni da 10° a 22° gradi, ci dimostra che avvengono delle mescolanze facili e dirette con acque superficiali e perciò più calde, perchè le acque della falda profonda non dovrebbero risentire della temperatura esterna in modo così notevole; è evidentemente l'acqua dell'Arno che fa cambiare la temperatura dell'acqua del condotto entrandovi da comunicazioni più o meno estese.

Il criterio batterioscopico dà una grande variabilità nel numero dei batteri; nel 1893-94 dal dott. *Palamidessi* furono eseguite 55 analisi che da un minimo di 210 colonie per centimetro cubo dettero dei massimi di 1000-1937-4430. Anche il rapporto dei germi fluidificanti e non fluidificanti andò soggetto a sbalzi notevoli, tanto che alle volte questi ultimi arrivano al 50 % del numero totale dei germi. E notate il fatto importante che i massimi sono stati quasi sempre successivi a periodi di pioggia

o ad acquazzoni che hanno fatto crescere il livello dell'Arno e naturalmente il livello della falda sotterranea.

Così il massimo di 4430 germi si è avuto il 15 settembre 1893 dopo che il 12 settembre erano caduti in 24 ore 27.7 mm. di pioggia.

Anche il criterio chimico ci dice che la composizione dell'acqua è moltissimo variabile. Il residuo solido varia da 38.5 a 48.5 e si hanno anche differenze maggiori: il cloro che dovrebbe avere come limite massimo di tolleranza 0.8 per 100,000 arriva a 3 e 4.

Lo studio del terreno poi è importantissimo, perchè non solo ci dice quali sono le condizioni dell'acqua nello stato presente, ma ci indica quale sarà per l'avvenire. Ora lo studio dei terreni in cui si raccoglie l'acqua di Firenze fa vedere che essi sono in un grado massimo di inquinamento.

Tralasciando il modo col quale fu fatta la galleria a trincea ripiena di scarico della città, citerò le vicinanze pericolose o addirittura dannose che essa ha, cioè:

il fognone di S. Niccolò che corre parallelo alla Galleria e che in seguito ai moti del Monte alle Croci ha subito dei cretti come ne ha subiti la galleria e la spalletta dell'Arno;

il fosso di Gamberaia che passa sopra alla Galleria alla barriera di S. Niccolò;

passa sotto l'antico deposito dei conci di stalla della città, deposito che era a cielo scoperto e a sterro;

costeggia un capannone del genio pontieri con una fogna fatta di mattoni per taglio;

passa a soli 15 metri dall'antico cimitero di Ricorboli dove furono seppelliti moltissimi dei colerosi nel 1854: in questo punto per un breve tratto le bocchette laterali sono murate perchè durante i lavori fu notato che l'acqua che ne scolava era *anche per i suoi caratteri fisici manifestamente corrotta*;

continuando poi sempre parallela all'Arno e vicinissima ai fabbricati, entra nella via di Villamagna passando sotto il fosso dell'Anconella rifiuto di lavatoi di biancherie ed entra nel podere Fossombroni;

sui 1570 metri che ha la Galleria, solo gli ultimi 60 metri del podere Fossombroni sono in condizioni di dare acqua possibilmente più salubre.

In seguito a questi criteri e dopo l'epidemia tifica del 1890-91, una Commissione nominata dal R. Commissario concludeva che era necessario che tutto il percorso della Galleria dal podere Fossombroni alle macchine fosse reso in modo assoluto impermeabile, e che cioè l'acqua venisse condotta in tubi di ghisa.

Ciò non fu fatto perchè se si chiusero le bocchette laterali, si lasciò che il fondo, fatto di lastre di pietra distanti fra loro, continuasse a far filtrare nella Galleria le acque del suolo.

Grattarola. Domanda chi erano i Commissari di questa Commissione.

Roster. Alla Commissione del 1886-88 presero parte come ho già accennato i professori *Banti*, *Roster* e *Stefanelli*. A quella del febbraio 1891 *Garzoni*, *Artimini*, *Francolini*, *Mazzanti*, *Cambray-Digny Tommaso*, *Banti*, *Paoli*, *Loriga*, *Cocchi*, *De Stefani*, *Roster*, ing. *Veraci*. A quella speciale del 1901, *Cocchi*, ing. *Capei*, ing. *Marrucchi*, *Burresi*, *Roster*, ing. *Veraci*.

Del resto i pareri delle Commissioni rimasero lettera morta perchè si è potuto dimostrare, come accennammo sopra, che il consiglio di rendere impermeabile un tratto di Galleria dal podere Fossombroni alle macchine non fu seguito per quanto l'Ufficio tecnico dicesse che era stato fatto.

Un giorno furono fatte le seguenti misurazioni dell'acqua data :

Dalla Galleria nel podere Fossombroni . .	metri cubi	2506,400
Dai 6 pozzi tubulari della Galleria. . . .	»	28,000
Dal pozzo alla Norton.	»	57,600
	Totale metri cubi	2592,000

provenienti dalla parte meno pericolosa della Galleria.

Orbene nel medesimo giorno le pompe all'edificio delle macchine mandarono nella conduttura e nel serbatoio metri cubi 14,500, sicchè è assodato che la parte di Galleria che si asseriva a tenuta lasciò filtrare 11,908 metri cubi.

Sembra dunque dimostrato chiaramente che l'acqua potabile di Firenze non può essere buona; essa è sospetta e può riuscire pericolosa.

Non volendo allargare troppo i limiti della discussione non si occupa per ora della questione pure gravissima della quantità.

Burci. Domanda se altri dei presenti voglia prender la parola su questa prima parte dell'argomento.

Banti. Il prof. *Roster* ha trattata la questione esaurientemente ed egli non può che dichiararsi completamente d'accordo con lui su tutto; essendo sempre stato con lui in tutte le Commissioni, non può che confermare quanto ha detto. Aggiungerà pochi particolari sulle indagini batteriologiche.

Per giudicare le qualità potabili di un'acqua, nessuno si basa più sulla quantità di germi che contiene, poichè i pericoli dipendono dalla qualità e non dal numero. Per riconoscere se un'acqua sia soggetta ad inquinamenti con acque superficiali (e perciò capaci di contenere batteri patogeni) ci si fonda piuttosto sulla variabilità del numero dei batteri in rapporto alle vicissitudini atmosferiche e sulle qualità e quantità delle specie. Perciò è condannabile un'acqua, nella quale in seguito alle pioggie, aumenti rapidamente e considerevolmente il numero dei batteri e delle specie. Come si comporta a tale riguardo la nostra acqua potabile?

Andando a raccogliere i campioni direttamente nella Galleria nel 1890-91 ha potuto vedere che anche nei primi tratti dove non esistono bocchette, dalle pareti vengono zampilli diretti per piccole fessure o cretti. Esaminando separatamente l'acqua di varî di questi getti, ha potuto riscontrare la sterilità assoluta, o quasi, di alcuni di essi e il ricco contenuto in germi di altri, anche molto prossimi.

Questo dimostra che lo strato esterno che circonda la Galleria è in alcuni punti a cretti o a pori molto grossi, in altri invece è ben filtrante.

Un altro punto importante sul quale non si batterà mai assai, è la variabilità dell'acqua stessa in rapporto con le vicissitudini atmosferiche.

L'acqua raccolta direttamente al principio della Galleria (fabbricato delle macchine) dopo un lungo periodo di siccità, è poverissima di germi: dopo delle piogge dirotte il numero aumenta in proporzione da 1 a 200 e col numero dei germi aumenta anche il numero delle specie.

Questi fatti si ripetono anche per l'acqua del pozzo del Campo di Marte: anche là c'è uno strato di terreno incompletamente filtrante.

Si ripete dunque qui ciò che accadeva nell'acqua di Montereggi quando fu dichiarata sospetta nel 1888. Quando pioveva nella vallata del Mugnone, l'acqua al serbatoio della Querce giungeva *torbida;* questo potè constatarlo di persona lo stesso O., il quale trovò che insieme alle particelle di terra, l'acqua conteneva un numero di germi molto superiore al consueto: da 8 ad esempio, poteva arrivare a 2000. Questa dimostrazione della cattiva azione filtrante del terreno dove passava l'acquedotto, costrinse l'O. a dichiarare pericolosa l'acqua di Montereggi, e nella sua Relazione batteriologica esplicitamente scrisse nel 1888, che quell'acqua poteva esporre Firenze al pericolo di epidemie tifiche. A queste dichiarazioni non fu dato alcun peso e, disgraziatamente, l'acquedotto stesso dimostrò la ragione dei sospetti.

Nel 1890 si dichiarò il tifo nella Caserma di S. Giorgio; naturalmente nel periodo prodromico i militari malati andavano con gli altri alle esercitazioni di bersaglio sotto Cercina e immettevano nell'alveo del Mugnone le loro deiezioni, probabilmente diarroiche, contenenti il germe del tifo; venne un acquazzone e 14 giorni dopo si dichiarò la famosa epidemia del dicembre 1890-gennaio 1891. Il 22 dicembre 1890 fu tolta d'ordine del Comune l'acqua di Montereggi dalla canalizzazione in Firenze e 14 giorni dopo rapidamente si abbassò il numero delle denunzie di tifo.

Le medesime condizioni di terreno e di filtrazione si verificano per le acque distribuite oggi; fortunatamente non abbiamo avuto nessuna epidemia dipendente da loro, ma guai! quando si infettasse l'acqua potabile attuale, non sarebbero più 2000 ma 20,000 e forse più i casi di tifo che in pochi mesi si verificherebbero in Firenze.

Noi dobbiamo discutere serenamente e non vogliamo fare opposizioni a nessuno ma, se si ammette quanto è stato esposto, bisogna anche

ammettere che sarebbe un errore aumentare la quantità dell'acqua potabile ricavandola in maggior copia dal sottosuolo, e convenire che l'aumento dell'acqua a Firenze non può avvenire altro che sopprimendo completamente quella attuale.

Grattarola. Domanda ai due OO. quale sia la qualità dell'acqua che attualmente entra in Firenze nella quantità di circa 1000 metri cubi dalle colline di Montereggi. Domanda se anche quest'acqua è stata soggetto di studio chimico e batteriologico per i due oratori.

Banti. Non può dare schiarimenti in proposito, sa di questa aggiunta alle acque potabili di una piccola quantità proveniente da Montereggi, non ne conosce le qualità perchè gli studi in proposito furono fatti nel Laboratorio municipale d'Igiene.

Prima del 1890 furono esaminate con risultati non troppo confortanti alcune sorgenti nelle colline di Fiesole, ma non sa altro.

Grattarola. Crede anche egli che la quantità scarsa tolga molto all'importanza dell'acqua raccolta nelle colline di Fiesole, ma voleva sapere se essendo eventualmente buona quella allacciata si potesse sperare, cercandone altre in quei pressi, di trovarne almeno di buona qualità.

Banti. Sa che gli studi in proposito iniziati dall'Ufficio tecnico furono interrotti attesa appunto la scarsezza dell'acqua di quella regione.

Roster. Non sa quale precisamente sia l'acqua alla quale allude il prof. *Grattarola:* egli ha esaminate 3 sorgenti chiamate dell' « Acquibugnolo », di Montereggi a valle e Montereggi a monte.

L'esame chimico non fu cattivo, avevano 0,04 per 100,000 di materia organica, tracce di anidride nitrica e assenti la nitrosa e l'ammoniaca.

I risultati dell'esame chimico delle acque del pozzo del Campo di Marte, sono anche peggiori di quella dell'Anconella concordemente col risultato batteriologico ed è naturale attesa la composizione a grossi ciottoli di quella parte di pianura.

Capei dott. Gaspero. Crede di poter dare al prof. Grattarola alcuni schiarimenti.

Quando fu Assessore d'Igiene fece interrompere per vario tempo la distribuzione dell'acqua condotta a Firenze dall'acquedotto detto Moro che è quella della quale parlava il prof. Grattarola, e questo perchè l'Ufficio d'igiene municipale avvertì che si era trovata torba e con un numero di batteri superiore al consueto. In seguito a questo, studi speciali dell'Ufficio tecnico dimostrarono che alcune delle sorgenti canalizzate, sia perchè troppo superficiali sia perchè mal incanalate e anche perchè sottostanti a terreni coltivati, erano facilmente inquinabili; furono eliminate due o tre di queste piccole sorgenti, però l'Amministrazione non riteneva le condizioni di quest'acqua molto migliori di quelle del Campo di Marte e dell'Anconella.

Burci. Pare da quanto è stato detto, che tutti si sia d'accordo per dichiarare non buona e pericolosa l'acqua potabile di Firenze.

Crede che stante l'ora si debba rimandare alla seduta prossima il seguito della discussione per gli studi sulla quantità necessaria a Firenze e sul modo di provvederla.

I Segretarî degli Atti
F. RADAELI e L. PICCHI.

Adunanza pubblica del dì 23 Febbraio 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BADUEL, BANCHI, BANTI, BESSONE, BURCI, CELONI, CHIARUGI, CORSINI, FANO, FOÀ, FRANCESCHI, FRANCIONI, GIUNTOLI, LENZI, LEVI, LIVINI, LUGARO, MARCHETTI O., MYA, ORLANDINI, PACCHIONI, PELLIZZARI, PICCHI, PROSPERI, RADAELI, SALAGHI, STORI, TADDEI, TIBERTI, TOTI.

Il Vice Segretario dott. **Picchi** dà lettura del processo verbale dell'adunanza precedente, che viene approvato.

Il dott. **Giuntoli** ricorda che fino dal 1887 la Società d'igiene si occupò dell'argomento dell'acqua potabile. Fu nominata una commissione di cui facevano parte insieme all'oratore il dottor Gelli, il dott. Faralli, l'ing. Squarcialupi e l'ing. Tolomei. Nella relazione presentata dal dott. Gelli erano deplorati gli stessi inconvenienti che oggi si deplorano.

L'oratore ricorda anche che in quell'epoca avendo visitato le prese dell'acqua di Montereggi potè constatare come le acque stesse a un certo punto fra il Serrone e il Mugnone, si raccogliessero in un pozzo dove esistevano due saracinesche mediante le quali un sorvegliante addetto a questo servizio poteva far passare le acque nell'acquedotto della città, oppure scaricarle nel Mugnone quando per vicissitudini atmosferiche le acque stesse si intorbidavano. Si domanda se l'epidemia di tifo che si è avuta in Firenze non possa per caso attribuirsi a negligenza di quell'impiegato.

Burci. La vecchia conduttura di Montereggi oramai è abbandonata. Non crede perciò che convenga fermarsi su questo punto. Propone che nella discussione odierna si prendano in esame questi due argomenti:

1° Qual'è la quantità d'acqua che è necessaria per Firenze.

2° Qual'è la quantità di acqua che si potrebbe ricavare dalle scaturigini da cui si trae attualmente l'acqua potabile di Firenze.

Non sollevandosi opposizioni all' ordine della discussione proposto dal Presidente, questi pone in trattazione il primo argomento.

Prof. Roster. Relativamente al fabbisogno d'acqua per la città di Firenze bisogna stabilire questi due punti fondamentali:

1° Sono necessari per Firenze per lo meno 30 mila metri cubi giornalieri di acqua.

2° Dato che questi 30 mila metri cubi non si trovino tutti di acqua buona, sono necessari almeno 20 mila metri cubi di acqua buona perchè tanti ne occorrono per gli usi domestici e per certi servizi pubblici in cui deve essere adoperata dell' acqua pura.

È stato il Parkes il primo a stabilire molti anni sono il fabbisogno di acqua per una città. Egli fissò questo fabbisogno in 153 litri per abitante ogni giorno. Dopo il Parkes gli igienisti si sono fatti anche più esigenti specialmente quando si tratta di provvedere a città molto grandi, perchè è certo che l'insalubrità di una città cresce in ragione del quadrato della popolazione. Così vediamo che mentre per una città piccola possono bastare 70-80 litri d'acqua per abitante, Parigi ha voluto averne 260 circa. Vienna con una spesa di 125 milioni sta costruendo un acquedotto che la provvederà abbondantissimamente di acqua (litri 270 per abitante). È anche da tener conto nel calcolare il fabbisogno di acqua delle perdite che si verificano in ogni conduttura per quanto ben fatta; perdite che raramente sono minori del 10 %. Per Firenze che secondo l'ultimo censimento ha una popolazione di 197 mila abitanti, sono quindi necessari 30 mila metri cubi d'acqua al giorno. Di questi 30 mila almeno 20 mila devono essere di acqua buona perchè devono servire per usi domestici (intendendo per acqua d'uso domestico tutta l'acqua che dal condotto della strada entra nella abitazione) e per certi servizi pubblici per cui è necessaria acqua pura (fontanelle d'acqua potabile, bagni ecc.). Per gli altri 10 mila metri cubi invece non sono necessarie le stesse garanzie di purezza in vista degli usi pubblici per cui quest' acqua deve servire (inaffiamento di strade e giardini, fontane monumentali, lavatura di orinatoi, ecc.).

È importante stabilire la cifra del fabbisogno di acqua pura per usi domestici in 20 mila metri cubi perchè con ciò si escludono subito alcuni progetti di doppia conduttura che si basavano sul concetto di fornire soltanto 10 mila metri cubi di acqua pura. La cifra di 10 mila metri cubi per certi usi pubblici poi è stata stabilita dall'Oratore insieme coll'ing. *Veraci*.

Presidente. Domanda se altri desidera parlare sull'argomento della quantità di acqua necessaria. Nessuno chiedendo la parola, si ritengono accolte dall' Assemblea le conclusioni del prof. *Roster* e si passa alla discussione del secondo argomento. « Se sia possibile ricavare dalle scaturigini da cui si trae attualmente l'acqua di Firenze la quantità di acqua che è necessaria per la città ».

Prof. Roster. Desidererebbe udire su questo punto l'opinione del prof. *De Stefani* per la sua grande competenza in questo argomento.

Prof. De Stefani. Preferisce parlare dopo avere udito gli argomenti di qualcuno che abbia idee diverse delle sue.

Prof. Passerini. Avrebbe preferito che prima di lui parlasse il prof. *De Stefani* per la sua grande competenza nella materia. Ad ogni modo prende la parola per giustificare quanto ebbe occasione di dire in una comunicazione alla Accademia dei Georgofili. In quella comunicazione egli ha dichiarato che ritiene azzardato affermare che non si possa trovare nel sottosuolo la quantità d'acqua necessaria per Firenze. Con ciò egli non ha inteso di affermare che la quantità d'acqua richiesta esiste. Egli non ha per fare una simile affermazione gli elementi necessari. Possiede però qualche dato che gli pare che dimostri come non sia assurdo sperare di poter trovare nel sottosuolo la quantità d'acqua che occorre a Firenze.

Esiste al campo di Marte un pozzo comunale che dà 2500 m. c. di acqua nelle 24 ore: esistono in prossimità del campo di Marte stesso altri due pozzi, di cui uno del mulino Viterbo può dare 1000 m. c. di acqua e l'altro nell'opificio Madrigali 2000 m. c. nelle 24 ore. Ora, si domanda l'O., se in una zona così ristretta è possibile estrarre dal sottosuolo una quantità di acqua (5500 m. c.) che corrisponde a più di $^1/_6$ del fabbisogno totale di Firenze, non sarà possibile trovare in una zona più larga tutta la quantità necessaria? È stato detto che dopo l'apertura del pozzo comunale al campo di Marte si sono vuotati alcuni pozzi circostanti, ma avendo interpellato i proprietari dei due pozzi sopraricordati, l'O. può assicurare che il pozzo comunale e i due pozzi del mulino Viterbo e dell'opificio Madrigali non si nuocciono l'un l'altro. Tant'è vero che nell'estate scorsa hanno potuto funzionare tutt'e tre contemporaneamente e continuamente.

L'O. ripete: io non affermo che nel sottosuolo vi siano i 30 mila metri c. d'acqua necessari a Firenze, affermo che vi sono dei dati che giustificano la speranza di poter trovare questa quantità d'acqua.

Ing. Veraci. Desiderebbe sapere dal prof. *Passerini* se il mulino del campo di Marte utilizza veramente i 1000 m. c. di acqua o se si arguisce soltanto che il pozzo possa fornirli senza averli mai consumati. 1000 e 2000 m. c. sono una tale quantità di acqua che non comprende come possa essere consumata dai due opifici che sono stati ricordati.

Ing. Capacci. Si associa all'ing. *Veraci* nel domandare al prof. Passerini se è stata esattamente misurata la portata dei due pozzi del mulino Viterbo e dell'opificio Madrigali. A lui risulterebbe che misurazioni esatte non sono state fatte.

Se le cifre portate dal prof. *Passerini* corrispondessero a determinazioni precise, noi saremmo certamente di fronte ad un fatto importan-

tissimo perchè in una zona molto ristretta avremmo a disposizione una quantità rilevantissima d'acqua. Disgraziatamente però crede che, all'infuori che pel pozzo comunale, la potenzialità di questi pozzi non sia stata esattamente valutata.

Un altro fatto importante potrebbe essere rappresentato dalla diversa profondità a cui pescano questi pozzi: il comunale pesca a metri 11,20, quello della manifattura Madrigali e Brogi a 22. Ciò dimostrerebbe l'esistenza di vari strati acquiferi. Esiste all'ufficio tecnico uno studio molto dettagliato sulle acque del sottosuolo di Firenze. I tre pozzi del campo di Marte pescherebbero in una corrente abbondante di acqua che viene dalle colline di Rovezzano: ora si fanno degli studi per stabilire se fatti simili si verificano altrove.

Passerini. Parlando della quantità d'acqua fornita da un pozzo si deve distinguere la potenzialità del pozzo dalla quantità d'acqua effettivamente consumata. Le cifre relative alla potenzialità, che ha riferite, sono quelle che gli sono state fornite nelle informazioni che ha raccolto: non può però garantire assolutamente della loro esattezza perchè non ha potuto fare constatazioni dirette. Gli pare del resto che per la tesi che egli sostiene basti, anche prescindendo dai pozzi privati, la quantità d'acqua fornita dal pozzo comunale, quantità che è esattamente misurata e che raggiunge i 2500 m. c. al giorno.

Giuntoli. Nell'Ospedale di Bonifazio esistono due pozzi che forniscono acqua sufficiente per la lavanderia e per il servizio dei bagni.

Ing. Conti. Per meglio determinare l'attuale discussione sul quantitativo d'acqua ritraibile dal sottosuolo della vallata fiorentina a monte della Città, posso fornire alcune notizie ed osservazioni.

È evidente come si debba senz'altro escludere ogni concorso della parte del bacino che circonda il piano alluvionale, perchè costituita da terreni impermeabili coperti da uno strato di terra entro al quale si possono formare solo nappe di minima importanza dirette verso i più prossimi colatori superficiali.

Ciò premesso due sono i supposti da considerare. Se la nappa sotterranea che circola sotto il piano alluvionale predetto, fosse alimentata solo dalle acque di pioggia che cadono sulla superficie del suolo sovrastante, si potrebbe subito escludere la possibilità di trarre dalla nappa stessa la quantità sufficiente al bisogno di Firenze. Infatti, un facile computo dimostra come anche se la totalità dell'acqua di pioggia venisse assorbita dal terreno essa sarebbe insufficiente notevolmente al bisogno, mentre, secondo è noto, la più gran parte di quella viene, nelle condizioni del caso che ci occupa, perduta per evaporazione, un'altra parte scorre direttamente nei colatori superficiali, e tutto porta a ritenere che nelle condizioni stesse solo una tenue frazione dell'acqua caduta venga assorbita dal suolo.

Se invece la nappa sotterranea al piano alluvionale a monte della

Città è alimentata prevalentemente dall'Arno, allora la possibilità di un forte deflusso sotteraneo vi è senz' altro, poichè al deflusso stesso concorre l' acqua infiltrata la quale può raggiungere anche quantità rilevanti.

Credo questo supposto fondato e lo credo in base a dati d' osservazione.

Da miei rilievi del 1894 resultò che le linee di egual livello della superficie superiore della nappa acquifera sono prossimamente dirette normali al corso dell'Arno, mentre quando si hanno nappe acquifere alimentate dal bacino imbrifero soprastante e quando il terreno permeabile nel quale si muovono è contenuto da tutte le parti di una valle da terreni impermeabili, le dette nappe si muovono verso le linee di massima depressione, sboccando nei colatori o riunendosi sotto quelli.

Mi resultò ancora come estraendo acqua dal pozzo del Campo di Marte, la corrispondente depressione nei livelli della nappa sotterranea si estendeva alla maggior distanza dal pozzo secondo un raggio diretto prossimamente verso la Piazza Cavour, e quindi poichè il senso del raggio stesso è quello del moto della nappa sotterranea non influenzata dalla depressione del pozzo, ebbi in ciò conferma delle deduzioni della livellazione, circa all' andamento del moto stesso.

Non è possibile determinare complessivamente la quantità dell' acqua d' espandimento dell'Arno che circola nell' alluvione di a monte della Città, mentre poi anche indipendentemente da ciò nel caso speciale è impossibile da un pozzo dedurre il resultato ottenibile con altri. E questo in primo luogo, perchè alla nostra alluvione mancano i caratteri grandiosi che danno, entro certi limiti, uniformità a quelli della Germania del Nord o della valle del Po, nelle quali salvo incertezze relativamente limitate si può da esperienze ridotte a pochi pozzi dedurre quanta acqua si otterrà da un certo numero di questi. In secondo luogo perchè l'alluvione fiorentina di a monte è solcata in piccolo spazio da antichi rami del fiume, il quale ha vagato per la pianura; ed ove non ci soccorressero in proposito gli accenni storici, alcune pitture ed i nomi tipici dei rami d'Arno e delle località che gli furono prossime, ce ne darebbero certezza le condizioni altimetriche della vallata fra le strette del Girone e quelle di Signa.

L' andamento attuale dell'Arno è dovuto principalmente ai grandiosi lavori di rettificazione che da secoli vi sono stati compiuti per l' imbonimento dei terreni e per ottenere forza motrice e si stacca completamente da quello che sarebbe naturale.

Quindi alle irregolarità dovute alla mancanza di ampiezza dei fenomeni si aggiungono in grande misura quelle provenienti dall' intervento dell' uomo.

Dott. Bessone. I due pozzi dell' ospedale di Bonifacio che distano di circa una sessantina di metri l' uno dall' altro, forniscono circa 200 m.c. di acqua al giorno. Due anni or sono durante un' epoca di siccità anche

maggiore di quella di quest'anno, questi pozzi che erano a 10 o 11 metri hanno dovuto essere approfondati di altri 3 o 4 metri perchè non fornivano più la quantità d'acqua necessaria.

Prof. De Stefani. È d'accordo col Prof. *Roster* nello stabilire a 30 mila metri cubi almeno il fabbisogno di acqua buona.

Quanto alla quantità di acqua che è possibile estrarre dal sottosuolo è molto difficile stabilirla. Certamente, come ha osservato l'ingegner Conti, la sola acqua del bacino alluvionale non basta. Bisogna considerare l'acqua dell'Arno. Ma anche la quantità che viene dall'Arno è molto variabile: qualche volta il letto del fiume si ricopre di uno strato quasi impermeabile; in altri momenti il fiume è in magra.

Nonostante queste considerazioni l'O. non vuol negare che vi siano nel sottosuolo 30 mila metri cubi che occorrerebbero a Firenze, ve ne saranno anche di più: nega invece che tecnicamente si possa levare dal sottosuolo una simile quantità di acqua.

Quanto ai pozzi privati nelle vicinanze del Campo di Marte di cui si è parlato, non crede che possano dare i 1000 e i 2000 m.c. asseriti: nota ad ogni modo che dopo l'apertura di questi pozzi è scemato il rendimento del pozzo comunale.

E probabilmente il pozzo di Campo di Marte ha diminuito la portata dell'Anconella.

Per ottenere dal sottosuolo la massima quantità d'acqua bisognerebbe approfondare tutti i vecchi pozzi e applicare una pompa a ciascuno. Così facendo il Municipio dopo aver chiuso i pozzi ai privati dichiarandone l'acqua cattiva, rivenderebbe ai cittadini la stessa acqua.

L'O. non crede che in corrispondenza del Campo di Marte e dei luoghi vicini esista qualche speciale corrente di acqua proveniente dalla parte dei prossimi colli perchè non si saprebbe quale origine diversa da quella solita alluviale quest'acqua potesse avere. Sono poi da accogliersi con riserva le affermazioni delle ditte interessate circa l'esistenza di più strati acquiferi: nella regione centrale della pianura finora se ne conosce uno solo.

Concludendo l'O. mentre esclude la possibilità di trovare acqua nel sottosuolo profondo, non crede praticamente possibile ricavarla in quantità sufficiente dal sottosuolo superficiale.

Ing. Capacci. Dice di aver veduto le sezioni del pozzo del mulino Viterbo le quali dimostrano chiaramente l'esistenza di due strati acquiferi uno a 11 m. circa in cui pesca il pozzo comunale; l'altro a 18-20 in cui pescano i 2 pozzi privati più volte ricordati.

Circa l'esistenza della corrente a cui ha accennato precedentemente, crede che essa sia provata anche dal fatto che al mulino Biondi, a distanza di poche centinaia di metri dei 3 pozzi del campo di Marte, lo stesso trivellatore che ha scavati gli altri pozzi non ha trovato acqua.

Banti. Il prof. *De Stefani* ha detto per incidenza che esclude la pos-

sibilità di trovare acqua nel sottosuolo profondo. Desidererei che su questo punto il prof. De Stefani ci fornisse qualche maggiore dilucidazione.

De Stefani. Sul principio del secolo scorso furono scavati dal Manetti a Firenze dei pozzi ritenuti artesiani, ma questi pozzi furono presto abbandonati perchè si vide che l'acqua era cattiva.

Il bacino di Firenze non si può paragonare a quelli della valle del Po. Gli strati superficiali sono orizzontali: quelli profondi sono assai disturbati dalla loro posizione primitiva; essi non sono disposti a sinclinale per cui non si può levarne acqua mediante pozzi artesiani. Indipendentemente da ciò nelle colline vicine le precipitazioni acquee sarebbero troppo scarse per provvedere di acque il sottosuolo.

Nè si creda che i geologi abbiano dei preconcetti: a Torino, a Milano, a Mosca, a Parigi i pozzi sono stati consigliati da geologi. Lo stesso oratore ha sostenuto la possibilità di trovare acqua mediante pozzi artesiani a Empoli.

Presidente. Non domandando altri la parola, dichiara chiusa per oggi la discussione.

Degli argomenti esposti dagli oratori sarà tenuto conto dalla Commissione che, secondo lo Statuto della Accademia, dovrà riassumere la discussione e proporre le deliberazioni da adottarsi.

I Segretarî degli Atti
F. Radaeli e L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 27 Febbraio 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Baduel, Banchi, Banti, Bessone, Burci, Capei M., Celoni, Chiarugi, Corsini, Daddi, Del Greco E., Foà, Gasperini, Giuntoli, Lenzi, Levi, Livini, Mercanti, Picchi, Puritz, Radaeli, Salaghi, Stori, Tiberti, Toti.

Prof. Burci. Domanda se l'assemblea crede sia letto il verbale della scorsa adunanza.

Prof. Fano. Desidererebbe si omettesse per far più presto.

Prof. Grattarola. Crede meglio sia letto.

Radaeli (Segretario), legge il verbale e su questo nessuno domandando la parola si dichiara approvato.

Prof. Grazzi. Propone sia a nome dell'Accademia inviato un voto di

condoglianza al tesoriere dott. *Bargioni* per la perdita della sua consorte.

Prof. Burci. Avrebbe fatta simile proposta dopo svolto l'ordine del giorno; si associa al prof. *Grazzi*, al quale si associa certamente l'intera Assemblea. Del resto il Consiglio ha già inviate le condoglianze a nome dell'Accademia.

Venendo all'argomento dell'acqua potabile, dopo svolta la discussione sulla qualità di quella attualmente distribuita, sulla quantità necessaria a Firenze e su quanta se ne può estrarre dal sottosuolo, resterebbe da discutere dove si può trovare una buona acqua in quantità tale da soddisfare le esigenze della nostra città.

Questa discussione ha anche speciale importanza per l'avvenuta pubblicazione sui giornali di una lettera del Sindaco marchese Niccolini.

Crede perciò si debba oggi discutere se l'attuale è migliorabile e se a questa è possibile aggiungerne altra levandola dalla medesima origine in quantità da bastare anche provvisoriamente a Firenze.

Banti. Come diceva il prof. *Burci*, fra la scorsa adunanza e l'attuale è intervenuto un fatto nuovo di importanza assai grande, cioè la pubblicazione della lettera del marchese Niccolini sindaco di Firenze, nota certamente a tutti.

Questo fatto deve modificare i propositi dell'Accademia troncando la discussione?

Parrebbe quasi che gli intenti che si è proposta l'Accademia nel promuovere questa discussione fossero già raggiunti e che nelle Autorità cittadine fosse entrato il convincimento della necessità di portare a Firenze acqua buona di sorgente.

Questo però a parere dell'O. non deve modificare il piano che l'Accademia si è tracciato.

La discussione di questo importantissimo problema scientifico e pratico non potrà che riuscire utile a tutti, porgendo alle Autorità cittadine basi solide e sicure per risolvere una questione di vitale importanza per la nostra città.

Troppo autorevoli sono i colleghi che hanno preso la parola perchè la loro opinione non sia presa in considerazione da queste Autorità.

Nella lettera del Sindaco esistono però alcuni punti di un' importanza tale che l'Accademia non può tralasciare di prenderne atto: essi sono i seguenti:

1° La confessione del Sindaco che l'acqua attualmente distribuita è inquinabile e può esporre la città ad epidemie. Così dunque vien pubblicamente data ragione a noi che da tant'anni sostenevamo che l'acqua potabile di Firenze non è buona;

2° la dichiarazione che l'acqua del sottosuolo, la quale potesse essere presa in aumento dell'attuale, è per *qualità* uguale a questa cioè esposta agl'inquinamenti, cioè cattiva. Non è competente a dirci se la

quantità ricavabile dal sottosuolo sarà copiosa, come spera l'on. Sindaco: da quanto è stato detto nella passata Adunanza dai Colleghi, l'aumento sarebbe piccolo e insufficiente;

3° prende atto con molta letizia del fatto che la prima Autorità cittadina ha manifestata la sua convinzione, che per provvedere definitivamente Firenze di acqua si dovrà ricorrere all'acque sorgive e che, solo in via provvisoria, potrà accettarsi quella del sottosuolo.

Preso atto di queste dichiarazioni del Sindaco, crede che l'Accademia debba ora occuparsi di quale quantità potrà aumentarsi l'acqua attuale ricorrendo a quella del sottosuolo e come l'acqua attuale possa esser migliorata nella sua qualità.

Non essendo di sua competenza la questione della quantità, che va discussa prima della qualità, lascia la parola ad altri.

Prof. Uzielli. Relativamente alla questione della quantità di acqua necessaria per Firenze sia per uso privato che per servizi pubblici, crede che aumentando effettivamente la popolazione di 2000 persone all'anno nel 1918 si sarà raggiunto 250,000 abitanti, per questo crede che si debba provvedere 40,000 metri cubi.

Circa la quantità che si può ottenere da Firenze e Provincia (?) non si può dir nulla perchè mancano troppi dati, cioè la quantità media annua di pioggia che cade nella Provincia che è nota solo per la città di Firenze (la media dal 1832 al 1900 è di 0.888), la quantità che evapora e quella che filtra.

Per avere una risposta sicura bisognerebbe impiantare un pluviometro a Monte Senario, determinare il modulo dell'Arno, fare esperienze con lisimetri per determinare la quantità che evapora e quella che filtra.

I. *Quantità d'acqua ottenibile dalle perforazioni dette artesiane e dall'Anconella.* — Pozzi artesiani permanenti non possono trovarsi nel bacino fiorentino, perchè nel sottosuolo non vi sono acque pieziche. Il tipo dell'acqua che si può avere è quella dei pozzi comuni. Neanche per quantità può bastare. Si aggiunga che mentre nell'Emilia le perforazioni artesiane non modificano le condizioni idrauliche del sopra suolo, quelle che invano si tentano nel contado fiorentino prosciugano i pozzi freatici e il sopra suolo, con danno immenso dell'agricoltura, come appunto è accaduto a un km. all'ingiro nel pozzo forato qui in Firenze al Campo di Marte.

L'acqua dell'Anconella può essere aumentata prolungando a monte il suo cunicolo e *restaurando il potere filtrante* della galleria. Perciò applaude alla deliberazione del Sindaco di Firenze di valersi dell'acqua dell'Anconella, la sola del resto su cui può contar Firenze per parecchi anni ancora, cioè finchè non si ricorrerà, ammesso la cosa possibile, ad altri sistemi per provvedere acqua a questa città. Si noti anche che tutte le acque che traversano gli strati naturali o artificiali, rimangono inquinate se traversano gli strati per fessure, come nelle crete di Pa-

rigi, nei calcari delle Alpi Apuane e nelle trachiti del Monte Amiata; se poi traversano vari strati filtranti, finiscono per otturare questi e le acque interne mutano strada. Ma mentre si può riparare alla diminuita filtrabilità degli strati artificiali, ciò non si può fare per gli strati naturali. Ha dimostrato questi fatti con esperienze in una sua memoria di cui un riassunto si trova anche nel *Génie Civil* di Parigi, 27 gennaio 1900, p. 207.

II. *Sulla possibilità di migliorare la potabilità delle acque attuali di Firenze.* — Dato che quest'acqua è, e sarà per vari anni, quella dell'Anconella, i lavori urgenti da farsi, astrazion fatta da quelli concernenti l'aumento di portata di quella galleria, sono:

1°. Immettere l'acqua in un tubo di ghisa nel tratto compreso fra la barriera S. Niccolò e l'edifizio levatore, perchè quel tratto è alla base del Monte S. Miniato il quale dall'epoche più remote è in continuo movimento come risulta dai documenti pubblicati in parte dall'ingegner Poggi e interamente dall'O. in un suo libro su Leonardo da Vinci, il qual Leonardo indicò il modo di attenuarli.

2°. Restaurare il potere filtrante della Galleria dell'Anconella.

3°. Sorvegliare continuamente le condizioni della tubatura, specialmente quando è situata nelle fogne, nei suoi gomiti e ai punti di erogazione per l'annaffiatura, ecc. E fare gli sciacquoni appena sarà possibile per l'aumentata quantità d'acqua.

4°. Costruire un edifizio filtratore subito a valle del serbatoio della Carraia, notando che nessuna città che prende acqua di fiume o dal sotto suolo, fa a meno di edifizi simili, e questi gli hanno o gli stanno costruendo anche città ove le acque potabili provengono da sorgenti naturali.

Perciò sembrerebbe opportuno che il Municipio di Firenze mandasse un inviato speciale a Parigi ove il prefetto della Senna ordinò fino dal dicembre decorso un'esposizione di filtratori. Ciò fu in seguito a rapporto fatto nel decembre scorso al Municipio di Parigi dal Consigliere Rendu. Fu riconosciuto che anche le acque di sorgente usate a Parigi erano inquinate o inquinabili ed esservi due metodi per ripararvi, ricorrere a fitratori o sorvegliare il bacino alimentatore delle sorgenti cioè oltre 50,000 ettari di terreno. Si riconobbe questo metodo impraticabile e solo possibile quello dei filtratori.

Ing. Conti. Non vorrebbe che all'Assemblea restasse l'impressione che da sotto al piano alluvionale a monte della città non si possa assolutamente ricavare la quantità d'acqua richiesta.

Ponendosi vicini all'Arno e sviluppando opportunamente le prese, si può giungere a derivare anche l'intiera portata magra del fiume, la quale indicata da alcuni in mc. 1,500 al 1″ (mc. 129,600 al giorno) sembra salga a mc. 2,500.

Non entrando in alcun modo nella questione dei difetti igienici di

simile genere di prese, è certo che saggia disposizione dal punto di vista idraulico per le circostanze locali fu la costruzione della galleria filtrante, mentre non altrettanto lo fu quella del pozzo del Campo di Marte.

De Stefani. Questo argomento fu incidentalmente toccato nella scorsa adunanza, quando si parlò dei pozzi.

Teoricamente l'ing. *Conti* ha ragione: la questione posta nei termini generali sta così; però in pratica no: l'Arno è isterico: se il suo fondo non è coperto di melletta l'acqua passa dal fiume al bacino, se c'è melletta no. Viceversa poi in una magra può essere che l'acqua raccolta nel bacino di Firenze torni al fiume.

Inoltre il passaggio dell'acqua dal fiume al bacino è proporzionale alle dimensioni dei materiali che formano il sottosuolo di questo bacino.

Noi a Firenze abbiamo del resto la esperienza pratica dell'Anconella che dava nei primi tempi 15,000 m. c. al giorno, oggi solo 9000, perchè il bacino si è vuotato quantunque l'Arno sia adiacente.

Veniamo ora al pratico: quanta acqua si potrebbe levare da tre pozzi da aprirsi per conto del Comune? Non sarebbe ora il momento di fare studi in proposito non essendo nel periodo della magra, ma possiamo accennare ad alcuni dati importanti.

Il pozzo del campo dei Marte ha un raggio di azione di oltre un chilometro: infatti entro un raggio di 1000 metri il livello della falda acquifera sotterranea venne abbassato di 2 metri e più; e non si sa bene a qual punto si farà sentire meno marcatamente. Orbene i tre nuovi pozzi fatti scavare dal Comune sono troppo vicini fra loro: ognuno dista dall'altro meno di 1 chilometro.

La lettera del Sindaco veramente ha fatto a lui impressione più sfavorevole che al prof. *Banti.*

Il Sindaco dice: voi scienziati ci avete ingannati relativamente all'acqua dei Gangheri; ciò non è esatto, ma ne parleremo poi: e poi dice: non conosciamo il sottosuolo quindi bisogna studiarlo. Ora se tutte le volte che cambia Sindaco in un Comune devono dai contribuenti esser pagate delle centinaia di migliaia di lire per farlo perfezionare è troppo. Se l'ufficio tecnico non ha fatti studi, ci sono tanti che hanno bucata e trivellata la pianura di Firenze in tanti e tanti posti che l'esperienza loro ha servito e può servire anche al Comune. Vada il Comune a informarsi dai competenti.

Fino dall'aprile 1903 l'O. disse che l'acqua sarebbe venuta a mancare, che cosa ha fatto l'amministrazione comunale? ha cercato di traccheggiare fino ad ora, perchè ha fatto della questione dell'acqua esclusivamente una questione finanziaria, cosa pericolosissima.

Tornando alla questione dell'aumento non è d'accordo coll'ing. *Conti*, altro che teoricamente; praticamente i tre pozzi che si nuocciono l'uno con l'altro non potranno dare al più che un vantaggio di circa 1000 metri cubi d'acqua ciascuno, sottraendone però alle prese ora esistenti.

Crede fin d'ora di poter affermare che se non piove molto nella prossima estate la scarsezza d'acqua sarà come nel 1904.

Burci. Essendo con queste dichiarazioni del prof. De Stefani esaurita la questione proposta circa l'aumento possibile dell'acqua attuale, crede convenga occuparsi del possibile miglioramento della medesima.

Banti. Parrebbe inutile completamente discutere la possibilità del miglioramento di un'acqua che pare non si debba poter trovare in quantità sufficiente nel sottosuolo.

Però, facendo l'ipotesi che si possa effettivamente levare in quantità maggiore di quanto viene ammesso dai geologi, siccome questa è meno che mediocre, si potrà migliorare?

L'acqua attualmente distribuita è quella esistente nel sottosuolo; è possibile che le sue qualità non siano identiche in ogni parte. Non nega la possibilità di una differenza nelle filtrazioni in punti vari; l'esperienza della sterilità di alcuni zampilli e della ricchezza in germi di altri nel percorso della galleria dell'Anconella lo dimostra. Se dunque il processo naturale di filtrazione è vario, e qua dà acqua con pochi batteri o abatterica, mentre là dà acqua ricca di batteri, è possibile prendere solo la prima?

Bisogna innanzi tutto notare che le proprietà abatteriche dell'acqua raccolte nello stesso punto del sottosuolo possono non essere costanti: nell'estate, per le siccità, possono avvenire delle fessure nel suolo, per le quali penetri l'acqua della superficie, che giunge così dopo una filtrazione incompleta a unirsi all'acqua, che in altri periodi dell'anno era in quel punto quasi abatterica. Quindi prendendo un'acqua che oggi contiene pochi batteri, non ne viene per conseguenza che quell'acqua si conserverà sempre uguale. D'altra parte, da quanto è stato esposto dai geologi, risulta che la struttura del bacino fiorentino è assai uniforme e per conseguenza i dati, che possediamo per l'acqua della Galleria e del Campo di Marte, debbono quasi sicuramente estendersi a tutta l'acqua del sottosuolo.

Benchè contrario ad adoperare per Firenze l'acqua del sottosuolo per le ragioni già esposte, l'O. non è però contrario in massima a tutte le acque del sottosuolo. Crede anzi che in talune circostanze queste acque siano ottime, e con ragione Milano, Torino, ecc. hanno deciso di usarle. Per giudicare se l'acqua del sottosuolo sia buona, l'O. sostiene che bisogna adoperare i medesimi criteri che servono al giudizio delle acque sorgive.

Una sorgente la cui portata cambia molto nei varii periodi dell'anno, che aumenta molto subito dopo la pioggia, il cui contenuto batterico, povero in tempi ordinari, aumenta pure assai nelle stesse circostanze, è igienicamente condannabile, perchè proviene in tutto od in parte dagli strati superficiali del suolo. Perchè lo stesso giudizio non dovrebbe darsi di un'acqua, che pure si raccoglie negli strati superfi-

ciali del suolo e la cui quantità e qualità cambia naturalmente e rapidamente per le vicissitudini atmosferiche? In tali condizioni si trova appunto l'acqua del sottosuolo fiorentino. Delle sorgenti si accettano solo quelle che provengono dagli strati profondi del suolo e sono quindi abbastanza costanti per quantità e qualità: lo stesso dobbiamo fare per l'acque raccolte nel sottosuolo.

L'acqua del sottosuolo fiorentino è cattiva generalmente e non è credibile che si possa fare una selezione prendendo soltanto quella che si raccoglie in condizioni migliori e rifiutando l'altra. Ma se accettassimo tutta l'acqua, che è possibile estrarre dal sottosuolo; se supponessimo anche che, contrariamente a quanto affermano i geologi, la quantità ottenuta superasse i 30,000 m. c. al giorno è possibile migliorare quest'acqua, originariamente cattiva, e renderla ottima?

Che sia possibile coi mezzi artificiali rendere un'acqua migliore, è cosa sicura e sarebbe pazzia il negarlo. L'unico metodo adatto è la filtrazione con i filtri a sabbia, come viene praticata in molte città dell'Inghilterra, della Germania, degli Stati Uniti, ecc., ove ha dato resultati relativamente buoni.

Così a Zurigo, che si alimentava con l'acqua naturale del lago prendendola a 15 metri di profondità e che aveva un'alta mortalità per tifo, questa si è ridotta a $^1/_6$ da quando l'acqua prima di esser distribuita è stata filtrata con i filtri a sabbia. Siamo però autorizzati ad ammettere che questi filtri eliminano qualunque pericolo e riducono l'acqua tale da potersi equiparare ad una buona acqua di sorgente?

Il filtro è uno strumento molto delicato. Nei primi giorni in cui è messo in opera, non funziona bene e lascia passare i batteri in quantità, poi sullo strato di sabbia si forma una specie di pellicola, organica od inorganica, secondo i varî AA., che è quella che realmente filtra. A tal punto il filtro possiede la sua funzione completa; poi i pori di questa membrana si otturano, la filtrazione diminuisce o si arresta ed è necessario togliere lo strato più superficiale del filtro.

La sorveglianza deve essere continua e non sempre vale a impedire guasti; basta una rottura della pellicola per congelamento, per vermi od altro, perchè l'acqua passi non filtrata, e nemmeno sorveglianti disciplinatissimi e istruiti da oltre 40 anni di pratica come quelli dell'impianto di Berlino, riescono ad impedire che di quando in quando dai filtri passino perfino delle anguille e giungano nella conduttura di distribuzione in città!

Anche sperimentalmente è stato dimostrato che il processo della filtrazione non è perfetto.

Il *Fränkel*, il *Piefke* ed altri, videro che se molti germi dell'acqua da filtrarsi non passano nella filtrata, alcuni possono passare: così aggiungendo alla prima i bacilli del tifo, trovarono che una parte passava nella seconda. Dunque anche la filtrazione, come si pratica oggi, è un

processo imperfetto. Aggiungasi che esso richiede una continua sorveglianza batteriologica per poter vedere quando il funzionamento del filtro diviene peggiore. Ma siccome 3 o 4 giorni sono necessari per lo sviluppo delle colonie nelle culture, così solo dopo questo tempo si riconoscerà il guasto del filtro ed intanto se l'acqua conteneva i germi del tifo, questi saranno largamente diffusi nella città.

Con ragione dunque il *Duclaux* dice che i filtri a sabbia sono cattivi strumenti, dai quali ingegneri ed igienisti hanno tratto il massimo vantaggio possibile.

Tornando a Firenze, l'acqua del sottosuolo filtrata sarebbe migliorata, ma non toglierebbe ogni pericolo e poi sarebbe buona? Conserverebbe lo stesso cattivo sapore che ha oggi, sarebbe calda, anzi più calda dell'attuale, perchè si riscalderebbe durante la filtrazione. Inoltre al funzionamento dei filtri a sabbia è necessaria una disciplina scrupolosissima nel personale addetto alla sorveglianza, ma da noi questa disciplina è possibile? Se fosse dimostrata l'*impossibilità* di avere in Firenze una buona acqua sorgiva, l'O. sarebbe disposto anche a prendere quella del sottosuolo filtrandola: ma se si può avere quella sorgiva, l'acqua del sottosuolo va abbandonata.

Nel decidere per l'acqua sorgiva è anche da tenere presente, che se si ottenessero i 30000 o 40000 metri cubi dal sottosuolo, questo si esaurirebbe e non sarebbe più possibile alcun aumento ulteriore, se invece i 80000 metri cubi, che per ora bastano, si prendono di sorgente, sarà sempre pronta per essere utilizzata per i pubblici servizi in caso di forte aumento della popolazione quella rimasta nel sottosuolo.

Prof. Chiarugi. A complemento di quanto è stato detto sulla filtrazione, domanda quanto costerebbe l'impianto del sistema necessario per Firenze.

Ing. Conti. Un impianto di bacini di sedimentazione e di filtri coperti tutti da volte e per la velocità normale di filtrazione di 100 mm. all'ora costerebbe, tutto compreso, circa L. 100 al mc. d'acqua da filtrare al giorno, pari a L. 3,000,000. Però adottando velocità normali di filtrazione di 65 mm. che ora tendono a generalizzarsi (esempio Amburgo) per acque nelle condizioni delle nostre, si sale a L. 180 al mc. di acqua da filtrare al giorno. La spesa d'esercizio varia da $^1/_2$ a $^3/_4$ di centesimo al mc.

Uzielli. Tornando sulla quantità « crede che il pozzo del Campo di Marte non influisca nel funzionamento della Galleria dell'Anconella;

« non crede senza effetto utile per la quantità il prolungamento della medesima Galleria;

« crede che poichè Berlino si contenta di acqua filtrata, ci se ne possa contentare anche noi a Firenze;

« non ammette la possibilità di sorgenti batteriologicamente pure, d'altra parte poi è noto che le probabilità di inquinamento sono in una conduttura proporzionali al quadrato della lunghezza della medesima ».

Banti. Dice che Berlino, che ha usato fino ad ora acqua filtrata, ora la cerca senza filtrare nel sottosuolo. Lo stesso fanno altre città. Quanto alla spesa è incompetente a dirlo: ha letto però che a Parigi l'acqua filtrata costa lo stesso dell'acqua di sorgente.

Gasperini. Senza i bacini di sedimentazione inutili quando non si prende l'acqua di fiume direttamente, ma già chiarificata dal sottosuolo, l'impianto per Firenze potrebbe arrivare a 1,500,000 o anche a 2,000,000. Le spese di esercizio poi sono poche.

De Stefani. Rispondendo al prof. Uzielli dice che l'opinione del Cuppari si è dimostrata fondata perchè l'Anconella tanto prima che dopo il prolungamento, ha dato i soliti 12-15,000 metri cubi: mantiene il rapporto fra Galleria e pozzo del Campo di Marte perchè tanto l'uno che l'altra passano nello strato ghiaioso continuo che passa al disotto del fondo dell'Arno che ha un letto pensile.

Uzielli. Crede che la presenza dello strato ghiaioso non implichi quella dell'acqua, nel Modenese a 600 metri non si è riusciti a trovare acqua. Non crede che sia dimostrata l'inutilità del prolungamento dell'Anconella per aumentare la quantità e crede che per questo prolungamento si debba plaudire al Sindaco.

G. Gasperini. — *Sui microsporidi del « farcino criptococchico » o della così detta saccaromicosi equina.*

La malattia degli equini, di cui ho potuto studiare 11 casi nel corso di un decennio, è registrata attualmente nei trattati di microbiologia e nelle pubblicazioni speciali tra i più classici esempi di *saccaromicosi*, giudicandosi ormai risoluto il problema che riguarda la natura dell'agente specifico scoperto da *Rivolta*, mediante il reperto positivo delle culture. Tanto è ciò vero che appena fra i cenni storici del morbo si trovano citate le opinioni di coloro che in passato ritennero di poter classificare i criptococchi di *Rivolta* fra gli sporozoari.

Che anzi è lecito ammettere che quelli stessi che emisero questa opinione l'abbiano poi abbandonata, avendo lasciato che si facesse strada il concetto opposto della *infezione da blastomiceti*, di pari passo al progredire di questo interessante gruppo di infezioni.

Dinanzi dunque a ciò che affermano valenti ricercatori, i quali hanno visto come i criptococchi del farcino si moltiplicano per gemmazione, e come possano perfino dar luogo a delle colonie di veri e propri *saccharomyces*, non v'è più alcuno che dubiti di ciò e la linfangite farcinosa, o farcino d'Africa, si appella ormai « *saccaromicosi degli equini* ».

Nonostante che la questione si trovi a tal punto, io debbo escire dal riserbo in cui mi sono mantenuto fin'ora, e riferire le conclusioni delle numerosissime indagini che sull'etiologia di questo morbo ebbi a fare negli anni decorsi, nonchè delle ricerche che ho testè ripetute col materiale raccolto dai cavalli affetti da *farcino criptococchico*, denun-

ziatimi fino dal 20 dicembre scorso dal distinto capitano veterinario dott. *Vigo*, del terzo reggimento Savoia cavalleria.

Noto innanzi tutto come io abbia accertata la diagnosi d'ogni caso mediante esami di confronto col materiale dello stesso prof. *Rivolta*, cui debbo le prime cognizioni sull'argomento, e come gli esperimenti più completi e svariati io abbia avuto agio di effettuarli tenendo a completa disposizione per quasi due mesi un cavallo gravemente infetto, procuratomi dall'egregio sig. prof. *G. Fogliata*.

Le esperienze e le culture numerosissime fatte col pus dei cavalli del reggimento Savoia cavalleria, corrispondono in modo completo con quanto rilevai precedentemente, come ebbi a riferirne, volta per volta che mi capitava un caso in istudio, al predetto prof. *Fogliata* ed al sig. prof. *Giuseppe Guarnieri*.

Confortato quindi da una serie lunga di osservazioni sperimentali dimostrative e concordi, desunte dallo studio di casi di provenienza la più varia e con localizzazioni morbose pure differenti, come a lavoro compiuto verrà riferito, credo intanto di poter rendere note le seguenti conclusioni:

1° Quando si esaminano i noduli dello pseudo-farcino equino, senza che abbiano avuto modo di infettarsi, e comportandosi con tutto il rigore della tecnica bacteriologica, sia nel prelevare il materiale da sottoporsi a cultura, sia nell'eseguire le culture stesse, si ottengono sempre dei resultati culturali del tutto negativi.

2° La non coltivabilità dei corpuscoli specifici di questa malattia tanto si avvera nei più svariati substrati solidi, che in quelli semi-solidi, o liquidi, qualunque ne sia la reazione ed a qualunque temperatura si mantengano le culture.

3° Le caratteristiche della *non coltivabilità* dei corpuscoli di *Rivolta* non dipendono da condizioni analoghe a quelle per cui divengono difficilmente coltivabili e perfino incapaci di sviluppo saprofitico alcuni ifomiceti parassiti delle piante e degli animali.

4° Le forme dei corpuscoli somiglianti ai saccaromiceti in gemmazione non sono altro che delle apparenze morfologiche alle quali non corrisponde la funzione omologa a quella delle gemme dei fermenti.

5° I corpuscoli propri di ciascun caso studiato, sia isolati, sia ad aggruppamenti moriformi (cisti plurispore) quali possono ottenersi con facilità fuori dell'organismo infetto, sono da riguardarsi quali speciali microsporidi, a ciò corrispondendo le particolarità morfologiche più minute; il loro comportamento ai reattivi ed alle sostanze coloranti, nonchè le proprietà biologiche.

6° Le formazioni endocistiche mobilissime, isolate, od in numero di due e più, che si trovano nella grande maggioranza dei corpuscoli, sono dotate di notevole resistenza alla putrefazione ed alle basse temperature, e possono conservare il movimento per un periodo di tempo

superiore a due mesi. Sul loro valore biologico mi riservo ancora di pronunziarmi.

7° Le stesse caratteristiche dell'infezione pseudo-farcinosa seguite fino nei più minuti dettagli isto-patologici, depongono più per le lesioni proprie degli sporozoi, che per quelle dovute ai blastomiceti, o microfiti affini.

8° Con gli schizomiceti e blastomiceti accidentalmente sviluppatisi dalla sostanza quasi mixomatosa, od a consistenza cerebroide, propria di questa linfangite epizootica e dei caratteristici noduli che la distinguono, non si riesce a riprodurre l'infezione.

Sono in corso le ricerche destinate a veder di afferrare il ciclo del microsporidio in altre specie animali, il che potrà, nel caso, giovare molto all'argomento.

Per tali ricerche mi valgo degli utili consigli datimi dall'ottimo prof. *Pio Mingazzini*, cui mi professo grato.

Ringrazio l'egregio dott. *Francesco Lupinacci*, maggiore veterinario, che mi ha gentilmente consentito il prelevamento del materiale di studio.

Burci. Dichiara chiusa l'adunanza pubblica e avverte che sabato prossimo alla stessa ora continuerà la discussione circa il modo di provvedere Firenze di acqua buona e sufficiente.

I Segretarî degli Atti
F. Radaeli e L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 4 Marzo 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: Banchi, Banti, Bessone, Burci, Capei M., Celoni, Chiarugi, Corsini, Foà, Giuntoli, Lenzi, Levi, Livini, Lustig, Panichi, Puritz, Radaeli, Salaghi, Tiberti.

Si rimette alla prossima adunanza la lettura del verbale della seduta precedente.

Presidente. Dà lettura della seguente lettera del prof. *G. Roster.*

Firenze, 2 marzo 1905.

Ill.mo Signor Presidente,

Costretto con mio rammarico a non intervenire alla Adunanza della nostra Società del 4 corrente, perchè in letto ammalato, sottopongo

all'attenzione della S. V. alcune brevi considerazioni, perchè decida se meritano di essere portate in discussione.

Avanti che l'Accademia proceda a discutere e proporre quelle acque che per qualità e quantità possono convenire a Firenze, mi pare dovrebbero discutersi due questioni pregiudiciali, le quali se risolute in senso negativo, sbarazzerebbero grandemente la via per procedere alla scelta dell'acqua.

La prima questione è la seguente:

È in grado oggi la scienza di offrire metodi di facile applicazione, ma soprattutto di *efficacia sicura e costante*, per purificare acque da destinarsi alla alimentazione della città? Se tale questione venisse risoluta dall'Accademia in senso negativo, verrebbero implicitamente escluse tutte le acque di fiume, di lago naturale, e di lago artificiale per sbarramento, per le quali acque tutti riconoscono la necessità di purificazione.

La seconda questione che gradirei fosse esaminata dall'Accademia, è quella relativa all'idea avanzata abbastanza recentemente dal *Courmont*, che cioè nella scelta di acqua potabile per una città non si debba affatto preoccuparsi dello stato batteriologico dell'acqua al suo luogo di origine, ma sibbene si debba contare su la sua purificazione al luogo di arrivo; e ciò perchè, secondo il Courmont, non è possibile difendersi da inquinamenti sul luogo dove l'acqua nasce, o da quelli che può contrarre durante il percorso in acquedotto.

Perchè l'idea del Courmont venisse accettata bisognerebbe che Egli potesse provare: 1° la facilità dell'inquinamento dell'acqua sia al luogo di origine sia nell'acquedotto, controdichè sta l'esperienza di tanti secoli per acquedotti antichi, e l'altra dei grandi acquedotti costruiti nei secoli passati; 2° che potesse provare che si può fare sicuro assegnamento su i metodi di purificazione in genere e su quello di filtrazione in specie, ciò che per adesso è molto dubbio.

Mentre ringrazio la S. V. Ill.ma prego gradire i sensi della mia perfetta osservanza.

Della S. V. Ill.ma,

Prof. Enrico Burci
Presidente dell'Accademia Medico-Fisica Fiorentina

Devot.mo e Obbligat.mo
PROF. G. ROSTER.

Presidente, domanda quindi se si voglia nuovamente portare la discussione sopra la possibilità di purificare acqua non buona mediante la filtrazione o mediante altro sistema.

Dott. Giunteli. È d'accordo col prof. *Banti* nell'ammettere che i filtri non hanno l'efficacia che da qualcuno è stata loro attribuita; nel

caso di Firenze crede poi che la filtrazione non sia assolutamente indicata. Gli pare però molto strano il fatto ricordato nell'ultima adunanza dal prof. *Banti*, che nell'acque filtrate di Berlino si sono trovate delle anguille. Non può ammettere che queste anguille abbiano attraversato il filtro, pensa piuttosto che essendo nei mercati di Berlino i pesci vivi tenuti in mastelle di legno, qualche anguilla abbia potuto penetrare in una cannella dell'acqua potabile e risalire la conduttura.

Prof. Banti. Il fatto della presenza di anguille nella conduttura di acqua potabile di Berlino è certo. La spiegazione del fatto non potè essere data nemmeno dagli ingegneri preposti alla filtrazione dell'acqua.

Gen. Dainelli. Nella adunanza passata si è accennato alla lettera del Sindaco sulla questione dell'acqua potabile. L'O. è rimasto sorpreso che questa lettera non abbia fatto buona impressione a qualcuno di coloro che hanno preso la parola in quella adunanza. Vi sono infatti nella lettera del Sindaco delle ammissioni che collimano perfettamente con quanto è stato affermato ed invocato nelle nostre discussioni. In primo luogo il Sindaco riconosce che attualmente l'acqua è in quantità insufficiente ai bisogni di Firenze e oltre a ciò il Sindaco riconosce che l'acqua è inquinabile. A questo proposito è però da osservare che se l'inquinabilità è indiscutibile, è anche certo che quest'inquinabilità non è facile, tanto è vero che per un lungo periodo di tempo (15 o 20 anni) l'acqua non è stata trovata inquinata nè si sono avute in città epidemie d'origine idrica. Vi fu l'epidemia di tifo nel 1890-91, ma l'acqua di Montereggi che ha portata quell'epidemia è stata abbandonata. Un terzo punto importante nella lettera del Sindaco è rappresentato dalla affermazione fatta in modo chiaro e reciso, che la risoluzione definitiva del problema dell'acqua potabile non potrà trovarsi che nella conduttura di una buona acqua sorgiva.

Dopo queste ammissioni il Sindaco ricorda le ricerche che sono state fatte sopra diverse acque, accenna che l'acqua dei Gangheri che era ritenuta abbondantissima ed ottima è ora diventata scarsa e cattiva e quindi viene a parlare dei provvedimenti che si devono prendere. E qui è il punto controverso. Il capo del Comune manifesta l'intendimento di scavare dei pozzi: alcuni degli oratori che hanno parlato qui e specialmente il prof. *De Stefani* sostengono invece che è inutile tentare di rimediare alla scarsità d'acqua con questo provvedimento perchè nel sottosuolo non vi è la quantità d'acqua che occorre a Firenze. Ma io mi domando se l'acqua che abbiamo è assolutamente insufficiente ai bisogni della città, se per rimediare prontamente a questo difetto non si consigliano altri espedienti che l'escavazioni di pozzi perchè non dovremo fare questo tentativo? Un aumento anche piccolo, di 2, 3 mila metri cubi di acqua sarebbe già per Firenze un grande vantaggio.

Tenuto dunque fermo il principio che per risolvere definitivamente il problema si debba portare a Firenze della buona acqua sorgiva, io

sono di parere che per provvedere provvisoriamente al bisogno urgente di una maggiore quantità d'acqua, si debba fare l'esperimento dell'escavazione di alcuni pozzi e mi auguro che questa Accademia voglia emettere un voto in questo senso.

Presidente. Forse il gen. *Dainelli* non era presente quando nella passata adunanza ha preso la parola il prof. *Banti*, il quale ha preso atto con molto compiacimento delle affermazioni contenute nella lettera del Sindaco.

Banti. Mi spiacerebbe di non essermi espresso chiaramente. Io ho inteso di dire che ero soddisfatto della lettera del Sindaco perchè mi dava ragione sui punti fondamentali della controversia. Il Sindaco ammetteva infatti che l'acqua potabile attuale è inquinabile e che quella del sottosuolo non differisce per qualità dall'acqua potabile; così egli conveniva con quanto è stato sempre sostenuto da me e dal prof. *Roster*. Ora ammessa l'inquinabilità delle acque, ammesso che l'acqua che si potrebbe trovare nel sottosuolo sarebbe della stessa qualità della attuale, ne viene di conseguenza (ed è anche detto nella lettera del Sindaco) che l'unica soluzione definitiva del problema dell'acqua si troverà nella conduttura di una buona acqua sorgiva.

Di queste affermazioni del Sindaco, che costituivano una assicurazione per la città, io non potevo non esser contento e l'ho dichiarato qui come l'ho dichiarato in una lettera pubblicata sotto forma di intervista dal *Giornale d'Italia*.

Quanto alla facilità maggiore o minore dell'inquinamento dell'acqua, convengo col generale *Dainelli*, che la nostra acqua non è facilmente inquinabile: da una ventina d'anni certamente la galleria filtrante non ha portato epidemie in città, faccio però osservare che anche l'acqua di Montereggi passava per ottima e non si ricordava che avesse mai portato epidemie in città: ciononostante due anni dopo che quell'acqua era stata da me dichiarata inquinabile, si aveva per la conduttura di Montereggi l'epidemia di tifo in Firenze. Ora quello che è accaduto per l'acqua di Montereggi potrebbe accadere da un momento all'altro per l'acqua dell'Anconella. Del resto sono perfettamente d'accordo col generale *Dainelli* e col Sindaco: la quistione dell'acqua potabile comporta una soluzione definitiva ed una provvisoria. Quale potrà essere questa soluzione provvisoria? Contro l'idea di cercare acqua nel sottosuolo sta l'affermazione recisa di geologi che dicono che non si può trovare nel sottosuolo una considerevole quantità di acqua; ma ciò nondimeno, nei pressanti bisogni del momento, credo giustificato il tentativo di scavare nuovi pozzi e di estrarre dal sottosuolo quella maggiore quantità di acqua che sarà possibile in aumento dell'attuale. Sono però contrario ad una soluzione definitiva basata sull'uso permanente dell'acqua del sottosuolo, anche se filtrata e nell'Adunanza antecedente ne dissi le ragioni.

Siccome però, tra quelli che si occupano del problema dell'acqua potabile, esiste una forte corrente a favore della filtrazione dell'acqua del sottosuolo, così, credo che sarebbe utile che chi ha qualche argomento a favore della filtrazione o di qualche altro metodo di depurazione dell'acqua lo esponesse, perchè questo punto di capitale importanza potesse venire esaurientemente discusso.

Dott. Bessone. Prendo la parola a malincuore, perchè la mia competenza è troppo poca in confronto a quella degli oratori che hanno preso parte a questa discussione e perchè le previsioni che io debbo fare sulla soluzione pratica del problema di cui ci occupiamo, non sono rispondenti a quello che sarebbe il desiderio dell'Accademia ed anche mio. Dalla discussione sono risultati questi due fatti: che l'acqua di Firenze è insufficiente per quantità, cattiva per qualità.

Per risolvere il problema dell'acqua bisogna dunque: aumentare la quantità, migliorare la qualità. Come si può ottenere questo scopo? La soluzione ideale (in questo siamo tutti d'accordo) sarebbe teoricamente quella di portare a Firenze una sufficiente quantità di ottima acqua sorgiva.

Ma perchè questa soluzione possa essere praticamente realizzata, occorrono due condizioni: che ci sia l'acqua sorgiva nella quantità e della qualità richiesta; che ci siano i mezzi per portarla a Firenze.

Che l'acqua ci sia mi auguro e lo spero; gli studi fatti, specialmente quelli recenti che hanno preso per obbiettivo le sorgenti del Monte Amiata, confermerebbero queste speranze, per mio conto però non ho dati per dire che quest'acqua corrisponda a tutte le condizioni che sono necessarie. Io ricordo che nel 1899 ho fatto parte insieme col prof. *Banti*, col prof. *Roster*, coll'ing. *Capacci*, coll'avv. *Berti* di una Commissione che doveva studiare il processo tecnico presentato dall'impresa Boggio e De Niccolò per l'acqua dei Gangheri.

Ricordo che dalla Commissione furono fatte diverse raccomandazioni. Una, proposta da me, faceva rilevare al Comune come le condizioni offerte dalla Ditta costruttrice apparissero troppo buone e favorevoli, onde si raccomandava al Comune stesso la maggior oculatezza nella redazione del contratto per evitare sorprese. E difatti avvenne che per i contratti fatti in seguito colla Ditta sopraddetta al Comune toccarono liti dispendiose senza naturalmente il beneficio dell'acqua che non fu portata. Ho evocato questo ricordo per trarne occasione a dire che io non posso concordare col prof. *De Stefani* il quale nella passata adunanza si dimostrava contrario alla municipalizzazione dell'acqua potabile. Io sono assolutamente e recisamente partigiano in un servizio così delicato ed importante della municipalizzazione onde escludere ogni speculazione. L'altra raccomandazione era del prof. *Banti* e invitava a ripetere le analisi sull'acqua durante i mesi che ci separavano dalla stipulazione del contratto. Questo consiglio non fu seguito: le ricerche furono fatte

dopo che era già stato stipulato il contratto, e soltanto allora ci si accorse che almeno alcune delle sorgenti dovevano essere abbandonate.

Ma ammettiamo che al monte Amiata l'acqua vi sia in quantità sufficiente e di qualità ottima. Rimane la questione finanziaria. Per quanto a me consta vi sarebbero due progetti per la conduttura dal Monte Amiata. Uno importerebbe una spesa di 30 milioni, l'altro di 18. Supponiamo che occorrano 20 milioni, 20 milioni al 4 % rappresentano un onere di 800 mila lire all'anno di interessi: si aggiungano 200 mila lire di ammortizzamento del debito e si ha a carico del Comune una nuova spesa di 1 milione all'anno. Può il comune di Firenze sopportare questo aggravio? I contribuenti di Firenze non sono più di 20 mila: il nuovo onere graverebbe in ragione di 50 lire per ogni contribuente. Si potrebbe obbiettare che la vendita dell'acqua ai privati rappresenterebbe un provento per il Comune: è però da ricordare che oggi il Comune incassa già circa 600 mila all'anno per vendita di acqua e che questa attività non potrà che di poco essere aumentata, onde non può essere che di poco diminuita la spesa presunta di un milione. Io dubito molto perciò che il Comune di Firenze possa sopportare la spesa occorrente per una conduttura di acqua sorgiva. Io dubito che quando agli amministratori del Comune o magari anche ai cittadini convocati da un *referendum* si proponesse una simile spesa, sorgerebbe da molte parti la domanda se non sia possibile provvedere con qualche altro mezzo l'acqua occorrente alla città.

Ciò tanto più perchè un provvedimento almeno provvisorio deve essere adottato il più sollecitamente possibile per rimediare all'insufficiente quantità dell'acqua. Ora come provvedimento provvisorio è stata proposta l'escavazione di qualche pozzo. Ma io credo che convenga fare qualche cosa di più. Per quanto si solleciti, nella migliore ipotesi, la risoluzione definitiva, occorreranno sempre parecchi anni prima che Firenze possa essere fornita di acqua da un nuovo acquedotto: in questo periodo di tempo la città non può essere lasciata sotto i pericoli che derivano da un'acqua cattiva. I mezzi che potrebbero adottarsi nell'attesa di una risoluzione definitiva sarebbero i seguenti:

1° Un sistema di doppia conduttura portando in città con un acquedotto soltanto i 15 o 20 mila metri cubi d'acqua che sono necessari per gli usi domestici. La spesa dell'acquedotto e la doppia conduzione renderebbero però questo provvedimento poco meno oneroso per il Comune del provvedimento definitivo.

2° Un bacino di ritenuta. Io non credo però che vi siano nei dintorni di Firenze le condizioni favorevoli per una tale opera.

3° Il miglioramento dell'acqua del sottosuolo mediante la filtrazione che, come abbiamo sentito dal prof. *Banti*, serve certamente a migliorare molto l'acqua. Questa è la soluzione che a mio parere è in questo momento la più pratica e la più consigliabile per Firenze. Questa

soluzione ci permetterà di avere per il periodo, che sarà certamente lungo, della provvisorietà un'acqua molto migliore della attuale: d'altra parte la spesa di impianto di un filtratore non è così alta da compromettere la risoluzione definitiva nel senso che tutti vagheggiamo.

Prof. Lustig. Con mio dispiacere non potei intervenire alle antecedenti Adunanze dell'Accademia perchè fui assente da Firenze, ma dai discorsi che ho uditi stasera io ho avuto una impressione curiosa. Il problema di cui si discute viene opportunamente diviso in due parti: soluzione definitiva e soluzione provvisoria. Però pare che si pensi che il provvisorio debba diventare definitivo ammettendo *a priori*, senza conoscere i progetti definitivi che riguardano la costruzione di una conduttura d'acqua sorgiva, che la città di Firenze non possa affrontare una grossa questione, non possa sopportare un onere finanziario che è ancora ignoto, e perciò si propone senz'altro la filtrazione dell'acqua del sottosuolo. Ma qui si affaccia una prima questione: vi è nel sottosuolo la quantità d'acqua necessaria ai bisogni della città? Trovatela e poi se mai penserete all'opportunità di fare altra grossa spesa provvisoria per un filtro. Io riconosco la necessità di provvedere temporaneamente per rimediare subito all'insufficenza della quantità d'acqua ma, ripeto, credo pericoloso costruire un filtratore perchè mi pare che così ci si avvii a far diventare, seguendo un antico sistema, definitivo quello che deve essere un provvedimento provvisorio. A me sembra invece che i provvedimenti provvisori e la preparazione della soluzione definitiva debbano camminare paralleli. Noi non abbiamo attualmente elementi di fatto sui quali possiamo discutere i progetti dell'Amministrazione comunale. Si deve quindi discorrere e discutere in base a vaghe affermazioni. Il Comune mandi avanti gli studi che si dicono iniziati sulle sorgenti del monte Amiata, ma farebbe cosa lodevole rendendo pubblici i risultati di questi studi, e facendo conoscere i suoi progetti tecnici: intanto provveda come meglio è possibile a soddisfare provvisoriamente il bisogno di una maggiore quantità d'acqua.

Io, debbo aggiungere, non ho nessuna fiducia nella filtrazione. Anche i filtri migliori a sabbia finora conosciuti non eliminano dopo un uso continuato il pericolo del passaggio di germi patogeni. Ne ho molte prove. Trovandomi a Bombay ho potuto constatare come attraverso ad un apparecchio filtrante di costruzione recente ed accuratissima, passassero i bacilli virgola che avevano portato una grande epidemia di colera in città. Chiuso l'acquedotto, la malattia diminuì sensibilmente.

Non conoscendo dunque la quantità d'acqua che si può cavare dal sottosuolo, non avendo fiducia nella filtrazione, io ritengo che bisogna cercare di raggiungere il più presto possibile la soluzione definitiva del problema dell'acqua mediante una conduttura d'acqua sorgiva. Provvisoriamente sarebbe opportuno limitarsi a scavare qualche pozzo per

aumentare possibilmente la quantità dell'acqua: la qualità sarà ancora per qualche tempo scadente.

Se sono esatte, come ho ragione di ritenere, le cifre che mi sono state riferite, in meno di 40 anni il Comune di Firenze ha speso in provvedimenti per l'acqua, che furono in ultima analisi provvisori, e per studi sulla quistione dell'acqua quasi 17 milioni, quanti sarebbero bastati per costruire un acquedotto.

Sarebbe quindi imprudente consigliare o incoraggiare il nostro Comune a fare ancora grosse spese a titolo di provvisorietà. Questo è il mio pensiero.

Bessone. Sono d'accordo col prof. *Lustig* che non si debba perdere di vista la soluzione definitiva. Relativamente al valore della filtrazione è certo che vi sono delle città che mediante la filtrazione si sono liberate da epidemie.

Il prof. *Lustig* non ha detto come crede che Firenze possa sopportare la spesa della conduttura dal monte Amiata.

Banti. Il dott. *Bessone* ha detto che io ho lodato la filtrazione e che ho riconosciuto che colla filtrazione si eliminano i pericoli. Io devo fare una rettifica. È vero che ho detto che colla filtrazione si può migliorare molto l'acqua, ma ho anche aggiunto, che la filtrazione non toglie completamente i pericoli, perchè tanto sperimentalmente, come dall'esempio di epidemie verificatesi in varie città, è stato dimostrato che i germi patogeni (bacilli del tifo, vibrioni del colera) possono oltrepassare i filtri.

Credo che i presenti all'adunanza siano d'accordo che l'unica soluzione definitiva del problema dell'acqua sia di condurne in Firenze una buona sorgiva. Però alcuni accarezzano idee diverse, come per esempio di adoprare l'acqua di bacini di sbarramento; oppure, ammettendo l'acqua sorgiva, pensano a sorgenti che non sarebbero adatte. Non sarà inopportuno fermarsi un momento su questi due punti.

Mi dispiace che non sia presente il prof. *De Stefani* il quale in diverse occasioni ha detto che una buona soluzione del problema potrebbe aversi in un lago artificiale o nella sorgente della Pollaccia. Francamente io devo dichiarare che su questi punti non divido l'opinione del prof. *De Stefani*. Il progetto di un lago artificiale è da respingere tanto dal punto di vista finanziario come da quello igienico. Un lago artificiale, che dovesse fornire 30 mila metri c. di acqua al giorno, dovrebbe avere un bacino imbrifero immenso, che dovrebbe essere tutto protetto, cioè privo di coltivazione, di abitazioni ecc. E poi anche facendo questa grande opera noi avremmo sempre un'acqua poco buona perchè superficiale, cioè esposta agl'inquinamenti.

Tra le acque sorgive il prof. *De Stefani* crede che quella dei Gangheri non sia stata abbastanza studiata. Ma si sa che è insufficiente per quantità perchè nella massima magra arriva appena a 17 mila mc.

al giorno. Quanto alla qualità io non conosco gli studi completi già eseguiti, so però che dopo una pioggia l'acqua si intorbida, fatto che basta ad escluderla.

Eliminate queste due soluzioni, a che cosa si può pensare? È certo che nè intorno a Firenze nè nell'Appennino pistoiese si possono trovare neanche 20 mila m.c. L'unica sorgente che pare dia buone speranze tanto per la quantità come per la qualità, sarebbe quella del monte Amiata.

Essa fornirebbe infatti nella massima magra 30 mila m.c. di acqua: relativamente alla qualità non so se i dati raccolti finora siano sufficienti per un giudizio definitivo.

Io mi auguro che gli studi continuino e che si pubblichino i risultati ottenuti e se questi fossero favorevoli io non esiterei a raccomandare questa soluzione.

Resta naturalmente la questione finanziaria. Non può Firenze sopportare una spesa di 17-18 milioni? Se mi si dimostrasse questo dovrei chinare il capo e rassegnarmi ad accettare in modo definitivo l'acqua del sottosuolo.

Lustig. Non intendevo alludere al collega *Bessone* quando parlavo di provvedimenti provvisori che potrebbero diventare definitivi. Io parlavo in generale. Del resto ripeto che è prematuro discutere fin d'ora per Firenze la quistione della filtrazione senza sapere quanta acqua si potrà ricavare dal sottosuolo. Per discutere degnamente ci vogliono elementi di fatto che a noi per ora mancano.

Quanto alla possibilità per Firenze di sopportare la spesa prevista per l'acquedotto, che è attualmente argomento di studio, io ritengo da qualche informazione avuta da un economista molto competente che per un'opera di pubblica utilità come questa si potrebbero avere i capitali al 3 $^1/_4$ $^0/_0$-3 $^1/_2$ $^0/_0$, in questa cifra sarebbe compreso l'1 $^0/_0$ di ammortamento. L'onere sarebbe quindi notevolmente minore di quello previsto dal dott. *Bessone*, anche perchè vi sarebbe in avvenire un aumento del consumo dell'acqua come altrove.

Altre città in condizioni economiche non migliori di Firenze hanno fatto enormi sacrifici per provvedersi di buona acqua in grande quantità. E i sacrifici sono stati largamente compensati anche dal punto di vista economico colla diminuzione di altre spese pubbliche, come quelle di spedalità e col risanamento della città. Monaco che prima del 72 aveva una alta mortalità e costanti epidemie di tifo, le ha viste quasi scomparire e diminuire notevolmente la mortalità dopo avere con gravissime spese, che la costrinsero ad imporre una sopratassa agli abbienti, costruito un acquedotto.

Alla questione dell'acqua vanno collegate molte altre questioni di pubblica igiene; ed è opera di savi amministratori risolvere un problema che se dovrà costare dei gravi sacrifici ai cittadini, assicurerà

loro e segnatamente alle generazioni future un evidente benessere anche dal punto di vista economico.

Ing. Conti. Ritengo che manchino gli elementi per poter stabilire quale sia la soluzione preferibile per l'acquedotto di Firenze. La questione è, almeno nei riguardi tecnici, assolutamente al suo primo stadio.

Del resto mi sembra che compito più proficuo di quello di concretare o preferire progetti sia per quest'Assemblea quello di stabilire i criterii generali per la scelta della soluzione predetta. In proposito mi permetto di richiamare l'attenzione sopra la questione trattata molto ampliamente nel Congresso Internazionale d'Igiene di Bruxelles nella sezione di tecnologia sanitaria, questione che riguardava le condizioni alle quali debbono sodisfare dal punto di vista igienico le acque provenienti da terreni calcarei. Si convenne che per queste occorreva un'inchiesta minuziosa avanti di derivarle e dopo la sorveglianza continua delle acque e del loro bacino.

La questione era posta limitatamente al caso particolare, ma molti degli intervenuti e competentissimi tesero a generalizzarla ed a stabilire la necessità per tutte le sorgenti di sorvegliare il loro bacino, meglio di escludervi la presenza dell'uomo.

Mi sembrerebbe opportuno di riprendere la precedente questione nella sua forma più generale e di trattarla a fondo, poichè a qualunque conclusione si fosse condotti, ancora a quella ristretta che per i calcari provvede con piena sicurezza in ogni caso la detta esclusione, si avrebbe il vantaggio di accrescere il numero delle soluzioni da porsi in concorrenza per il nostro acquedotto.

Banti. È noto che le sorgenti che vengono da terreni calcari non sono molto raccomandabili. Quelle del monte Amiata non sono in queste condizioni.

Concludendo noi possiamo dire che la soluzione definitiva del problema dell'acqua è rappresentato dalla conduttura di un'acqua sorgiva.

Provvisoriamente bisognerà prendere l'acqua del sottosuolo, filtrandola, se la costruzione dell'acquedotto per ragioni tecniche e finanziarie dovesse essere ritardata di molti anni; senza filtrarla se il provvedimento provvisorio dovesse durare pochissimi anni.

Ing. Conti. Intenderei che si proponesse come provvedimento provvisorio di derivare direttamente l'acqua dall'Arno, di sedimentarla e di filtrarla. La soluzione di contro ai suoi grandi difetti avrebbe il vantaggio di togliere ogni dubbio sopra la quantità dell'acqua.

Ma, stabilito che s'intende invece filtrare l'acqua ricavata dal sottosuolo, sorge subito la questione: se invece di far ciò si scegliesse la posizione dei nuovi pozzi in modo da poterli dotare di una conveniente zona di protezione tolta di cultura o ridotta alla sola concimazione chimica, zona la cui ampiezza fosse determinata assicurandosi con opportune esperienze che il tempo che mette l'acqua ad attraversarla è tale

da garantire la distruzione dei batteri patogeni (si hanno in proposito dati esuberanti), il sistema così costituito non darebbe garanzie di gran lunga superiori a quelle che può dare la filtrazione proposta mentre poi sarebbe più economico?

Ritengo assolutamente preferibile quest'ultima soluzione, la quale è possibilissima in prossimità delle ripe dell'Arno cioè là dove ragioni drauliche costringono a tenersi, ed è estendibile alla parte migliore delle opere di presa attualmente esistenti. Per di più coll'uso di pozzi è facilissimo dopo averli eseguiti e davanti ad irregolarità dell'alluvione di regolarvi la depressione in modo da essere sicuri che si sodisfa alla detta condizione di tempo.

Banti. Per ora non è possibile stabilire quale delle due soluzioni sia più conveniente. Non sappiamo quanti pozzi dovranno scavarsi per avere l'acqua necessaria, nè la loro ubicazione e quindi nemmeno conosciamo il prezzo dei terreni che dovrebbero espropriarsi.

Prof. Chiarugi. Desiderebbe sapere se le condizioni della tubatura nell'interno della città possono contribuire a peggiorare la qualità dell'acqua potabile.

Conti. Non crede che nella tubatura possano avvenire inquinamenti.

Lustig. La conduttura di Firenze è in parte a maglia in parte a fondo cieco. Nei punti morti l'acqua ristagna specialmente quando la pressione non è sufficiente. In altre città si fanno ogni tanto degli sciacquoni per ripulire la conduttura. Qui questi sciacquoni non si fanno che di rado per la grande deficienza di acqua.

Conti. In pensavo soltanto agli inquinamenti dall'esterno. Gli inconvenienti lamentati dal prof. *Lustig* sono veri.

Un altro inconveniente deve essere rappresentato dalle fughe di acqua. La quota delle fughe nella conduttura di Firenze deve essere enorme.

Una volta un operaio scoprì una fuga di circa 1000 m.c. al giorno.

La ispezione completa della conduttura è resa impossibile dalla mancanza di una pianta della conduttura stessa.

Presidente. Mi sembra che la discussione abbia fornito materiali sufficienti per gli studi della Commissione. A far parte di questa Commissione sono stati chiamati dal Consiglio Direttivo i Signori: prof. *Banti*, prof. *Roster*, prof. *Lustig*, dott. *Bessone*, prof. *De Stefani*, ing. *Conti*, dott. *Banchi*.

I Segretari degli Atti
F. Radaeli e L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 9 Marzo 1905.

Presiede il Dott. P. CELONI, *Consigliere.*

Sono presenti i Soci: BANCHI, BLOCH, CELONI, COCCHI, GIUNTOLI, LENZI, LEVI, LIVINI, LUSTIG, MARCHETTI, PURITZ, RADAELI, SALAGHI, STORI, TADDEI, TIBERTI.

Dott. Renato Rebizzi — *Sulla struttura della retina.* (Non consegnato il manoscritto).

Il Segretario degli Atti
F. RADAELI.

Adunanza pubblica del dì 16 Marzo 1905

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: AZZUBRINI, BADUEL, BANCHI, BANTI, BESSONE, BLOCH, BURCI, CACCIA, CAPEI M., CELONI, CHIARUGI, DEL GRECO E., FOÀ, GIUNTOLI, LENZI, LUSTIG, MARCHETTI, MERCANTI, MYA, PANICHI, PEREYRA, PICCHI, PIERAGNOLI, PURITZ, RADAELI, SALAGHI, STORI, TADDEI, TIBERTI, TOTI.

Presidente invita i segretari a leggere i verbali delle due scorse adunanze.

Picchi e **Radaeli** leggono i verbali delle adunanze del 27 febbraio e del 4 marzo.

Presidente domanda se ci sono osservazioni.

Bessone chiede che venga ampliato il verbale in due punti del suo discorso perchè il concetto suo ne sia meglio illustrato.

Presidente accettando le osservazioni del dott. *Bessone* dice che saranno fatte le correzioni richieste. Indi propone che sia invertito l'ordine del giorno dando subito la parola al prof. *Banti* per lo svolgimento del suo ordine del giorno sull'acqua potabile e questo perchè, non essendosi potuta ancora riunire la Commissione nominata dal Consiglio per indisposizione di parte dei commissari e assenza da Firenze di altri, non è possibile tardare oltre ad esprimere pubblicamente il modo di

pensare dell'Accademia, di fronte alla imminente adunanza del Consiglio Comunale chiamato a decidere la parte provvisoria dell'importantissima questione.

Banti. Atteso che la Commissione non si è potuta ancora costituire e che domani il Consiglio Comunale è chiamato a discutere sulla possibilità di render migliore l'acqua potabile filtrandola, si è domandato se l'Accademia doveva tacere oppure se non era bene si riassumesse in un ordine del giorno tutto quanto si è discusso circa la filtrazione, senza invadere punto il campo della Commissione ben altrimenti vasto ed importante. L'Accademia discutendo e votando l'ordine del giorno che le viene presentato non farà altro che ripetere in forma succinta tutto quanto ha detto nelle scorse adunanze sulla questione dei filtri. Legge perciò il suo ordine del giorno:

« L'Accademia Medico-Fisica Fiorentina, dopo aver ampiamente discusso sui metodi di miglioramento delle acque per mezzo della filtrazione con i filtri a sabbia;

« considerando che per l'esperienza già fatta in città della Germania, dell'Inghilterra, delle Colonie inglesi, ecc., le acque non vengono dalla filtrazione depurate in modo da eliminare i pericoli d'inquinamento e che perciò in alcune di esse si sono verificate epidemie di tifo e di colera in seguito all'uso di acque filtrate con i migliori sistemi oggi noti;

« considerando che anche sperimentalmente è stato dimostrato più volte che i batteri patogeni, contenuti nell'acqua da filtrare, possono passare nell'acqua filtrata;

« considerando che i filtri a sabbia vanno con facilità soggetti ad inconvenienti e a guasti, per i quali la filtrazione diviene anche più imperfetta;

« considerando che gli apparecchi di filtrazione richiedono una sorveglianza continua ed una disciplina nel personale sorvegliante, quale forse tra noi è poco sperabile;

« considerando che città straniere, nelle quali fino ad oggi si adoperava acqua filtrata, stanno ora cercando di sostituirla con acque migliori non filtrate;

« unanimemente afferma che i filtri sono, per servirsi delle parole di un illustre Igienista francese, *strumenti pericolosi* che non danno affidamento di regolare funzione e che non valgono ad eliminare i pericoli di eventuali inquinamenti nell'acqua.

« L'Accademia Medico-Fisica, considerando che, se per aumentare provvisoriamente la quantità dell'acqua potabile, può apparire giustificato che se ne ricerchi una copia maggiore nel sottosuolo;

« considerando che l'acqua così trovata non potrebbe rappresentare che una soluzione temporanea e di breve durata del problema dell'acqua potabile;

« considerando che non sarebbe giustificato sostenere forti spese non necessarie per una soluzione provvisoria;

« considerando che se all'acqua del sottosuolo si volessero applicare i metodi di filtrazione si andrebbe incontro ad una spesa rilevante;

« considerando che anche dopo tale spesa l'acqua potabile non acquisterebbe i caratteri di perfetta sicurezza;

« considerando che la spesa incontrata per applicare i metodi di filtrazione allontanerebbe per lungo tempo la soluzione definitiva del problema dell'acqua;

« unanimamente fa voti perchè qualunque deliberazione per parte delle Autorità Comunali sui metodi di filtrazione applicabili all'acqua del sottosuolo sia rimandata all'epoca, presumibilmente prossima, in cui dovrà decidersi se e come Firenze possa provvedersi di buona acqua sorgiva ».

Come i presenti hanno sentito l'ordine del giorno da lui presentato non è altro che il riassunto di quanto è stato detto nei giorni scorsi.

De Stefani. Crede che non sia il caso di votare un ordine del giorno, atteso che le notizie date dai giornali relative alle intenzioni della Giunta di proporre al Consiglio la filtrazione per migliorare le acque del sottosuolo sono inesatte.

Lustig. L'ordine del giorno del prof. *Banti* non vincola in nulla la Commissione nominata, in quanto che non è che il riassunto di quanto fu detto e approvato nelle varie discussioni dei giorni scorsi. Non si preoccupa delle notizie più o meno esatte dei giornali. Egli approva le conclusioni del prof. *Banti* che rispecchiano le sue idee, e per dimostrare che la filtrazione, quando avvengono guasti o quando non è perfetta, può diffondere epidemie, cita i casi classici di Trieste e Bombay nelle quali città si diffusero a mezzo dell'acqua filtrata gravissime epidemie di colera e tifo.

Bessone. Non può aderire completamente all'ordine del giorno proposto dal prof. *Banti*. Egli crede che per vario tempo ancora Firenze non potrà aver acqua buona sorgiva e ciò specialmente per questioni finanziarie. Si deve dunque stigmatizzare pubblicamente un mezzo di miglioramento dell'acqua distribuita che potrà esser messo in uso in città? Egli crede di no, si getterebbe così la sfiducia in tutti i cittadini. L'argomento potrà esser discusso a fondo quando sarà il caso di una decisione.

Non per questo egli è favorevole alla filtrazione, ma reputa conveniente non precipitare e rimandare una decisione a quando si discuterà la relazione della Commissione. Ritiene l'ordine del giorno del professore Banti troppo recisamente contrario alla filtrazione.

Banti. L'ordine del giorno presentato non contiene fatti od opinioni nuove, sulle quali occorra discutere: esso non è che il riassunto di

quanto concordemente è stato affermato nelle adunanze scorse, che cioè i filtri migliorano un'acqua senza toglierle i pericoli; il tifo ed il colera di Amburgo, il colera di Bombay informino.

Bessone. Domanda se in queste città si usano solo acque filtrate o anche acque del sottosuolo.

Banti. I bacilli del tifo e i vibrioni colerigeni sono stati ritrovati nelle acque filtrate.

De Stefani dice che si sarebbe dichiarato favorevole alla filtrazione solo nel caso che si stabilisse di usare acqua d'Arno: finchè si userà l'acqua attuale del sottosuolo è contrario.

Banti. Se esistesse un metodo di filtrazione che togliesse completamente i pericoli d'inquinamento in un'acqua, egli la consiglierebbe subito per Firenze, anche se l'impianto dovesse essere provvisorio. Ma poichè la filtrazione artificiale non elimina ogni pericolo, egli è contrario ad un impianto, che costerebbe assai e avrebbe carattere di provvisorio.

Bessone. Per quanto approvi le conclusioni del prof. *Banti* non ne può approvare i considerandi.

Pieraccini. Propone che l'ordine del giorno del prof. *Banti* venga letto e approvato paragrafo per paragrafo.

In seguito a questa proposta approvata dall'assemblea, il prof. *Banti* legge il suo ordine del giorno capo per capo e con lievi osservazioni viene approvato nella forma seguente:

« L'accademia Medico-Fisica Fiorentina, dopo aver ampiamente discusso sui metodi di miglioramento delle acque per mezzo della filtrazione con i filtri a sabbia;

« considerando che per l'esperienza già fatta in città della Germania, dell'Inghilterra, delle Colonie inglesi, ecc., le acque non vengono dalla filtrazione depurate in modo da eliminare i pericoli d'inquinamento e che perciò in alcune di esse si sono verificate epidemie di tifo e di colera in seguito all'uso di acque filtrate con i migliori sistemi oggi noti;

« considerando che anche sperimentalmente è stato dimostrato più volte che i batteri patogeni, contenuti nell'acqua da filtrare, possono passare nell'acqua filtrata;

« considerando che i filtri a sabbia vanno con facilità soggetti ad inconvenienti e a guasti, per i quali la filtrazione diviene anche più imperfetta;

« considerando che gli apparecchi di filtrazione richiedono una sorveglianza ed una disciplina continue ed accuratissime nel personale sorvegliante;

« considerando che città straniere, nelle quali fino ad oggi si ado-

perava acqua filtrata, stanno ora cercando di sostituirla con acqua migliore non filtrata;

« afferma che i filtri sono, per servirsi delle parole di un illustre Igienista francese, *strumenti pericolosi* che non danno affidamento di regolare funzione e che non valgono ad eliminare i pericoli di eventuali inquinamenti nell'acqua.

« L'Accademia Medico-Fisica, considerando che, se per aumentare provvisoriamente la quantità dell'acqua potabile, può apparire giustificato che se ne ricerchi una copia maggiore nel sottosuolo;

« considerando che l'acqua così trovata non potrebbe rappresentare che una soluzione temporanea e di breve durata del problema dell'acqua potabile;

« considerando che non sarebbe giustificato sostenere forti spese non necessarie per una soluzione provvisoria;

« considerando che se all'acqua del sottosuolo si volessero applicare i metodi di filtrazione si anderebbe incontro ad una spesa rilevante;

« considerando che anche dopo tale spesa l'acqua potabile non acquisterebbe i caratteri di perfetta sicurezza;

« considerando che la spesa incontrata per applicare i metodi di filtrazione allontanerebbe per lungo tempo la soluzione definitiva del problema dell'acqua:

« fa voti perchè qualunque deliberazione per parte delle Autorità Comunali sui metodi di filtrazioni applicabili all'acqua del sottosuolo sia rimandata all'epoca, presumibilmente prossima, in cui dovrà decidersi se e come Firenze possa provvedersi di buona acqua sorgiva ».

Prima dell'approvazione complessiva i soci *Dainelli*, *Mercanti* e *Pieragnoli* dichiarano di astenersi dal voto.

I Segretarî degli Atti
F. RADAELI e L. PICCHI.

Adunanza pubblica del dì 23 Marzo 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BANCHI, BANTI, BUFALINI, BURCI, CACCIA, CHIARUGI, CORSINI, FRANCESCHI L., FOÀ, GIUNTOLI, LENZI, LEVI, LIVINI, LUSTIG, MARCACCI, MERCANTI, PICCHI, PIERAGNOLI, PURITZ, RADAELI, SALAGHI, STORI, TADDEI, TIBERTI.

Prof. Lustig. *Intorno ai metodi altrove in uso per una pratica ed igienica remozione ed asportazione dei rifiuti della domestica economia* (con proiezioni). (Non consegnato il manoscritto).

Dott. Domenico Taddei. — *Sulla questione delle fibre elastiche nel cheloide cicatriziale.* (Con proiezioni).

Queste ricerche servono di complemento allo studio fatto dall'autore sulla genesi e sullo sviluppo delle fibre elastiche nei tessuti di cicatrice ed hanno inoltre lo scopo di studiare il valore dell'ipotesi del *Goldmann*, il quale credette di poter riconoscere nel mancato sviluppo delle fibre elastiche l'essenza del cheloide e di spiegare con questo le particolarità più importanti istologiche e cliniche del cheloide.

L'A. innanzi tutto rileva che non in tutto il campo segnato superficialmente dall'epitelio cicatriziale esistono quei cordoni di natura collagena a struttura leggermente fibrillare o omogenea descritti dai vari osservatori. Essi occupano più o meno estesamente le parti profonde e centrali. In questi cordoni costituiti probabilmente da fibre collagene riprodottesi e fuse tra loro e nei quali la triplice colorazione dell'*Apathy* dimostra anche una particolare affinità chimica (colorazione in giallo mentre nei comuni elementi collageni si ha una colorazione rossa), mancano completamente le fibre elastiche.

Invece negli strati sottoepiteliali (strato papillare del derma), negli strati periferici ed anche nei tramezzi fibrocellulari che dividono i cordoni omogenei variamente intrecciati tra di loro, è possibile riconoscere più o meno abbondante ed evoluta una neoformazione di fibre elastiche.

Queste cioè si formano dove esistono elementi connettivali adulti con caratteri normali, in un tessuto cioè che non differisce da quello cicatriziale comune se non per una maggiore abbondanza di fibre connettivali e per un minor numero di vasi sanguigni.

L'autore dimostra che non è possibile ammettere per le fibre elastiche rigenerate altra origine se non quella dagli elementi connettivali, conformemente a quanto egli stesso aveva dimostrato nei vari tessuti di cicatrici evoluti secondo la norma.

Questi fatti senza tener conto delle varie considerazioni critiche che egli porta sull'argomento, dimostrano che non si può ritenere come primitiva la mancanza delle fibre elastiche nel cheloide cicatriziale, bensì come secondaria alla particolare alterazione che colpisce il connettivo di neoformazione sulla cui essenza e patogenesi non è possibile allo stato attuale delle nostre conoscenze di portare che delle ipotesi.

Perassi A. — *Il metodo Novaro nella cura operativa dell'ernia crurale.*

Signori. — Il conseguimento, mercè i vostri suffragi, della nomina a socio effettivo dell'Accademia medico-fisica fiorentina, ridesta in me vivo il ricordo di tempi oramai remoti, in cui animato da spirito di emulazione io assisteva nelle aule universitarie, in Torino, alle gare intellettuali di giovani eletti, che poscia qui raggiunsero le vette della coltura scientifica e professionale (il *Chiarugi* e il *Mya*). A questi ricordi personali se ne connettono altri, che desidero riferire succintamente.

L'ottantenne *Tommaso Perassi*, già chirurgo in servizio militare al seguito di *Alessandro Riberi*, conobbe a Torino il prof. *Carlo Burci*, zio al nostro Presidente. E fatto singolare, che ora si sta ripetendo in senso inverso, il *Perassi*, come membro dell'Accademia medica di Torino, ebbe l'incarico di scrivere un rapporto sull'opera del *Burci*, intitolata: *Lezioni sulla cura chirurgica dell' ernia addominale.* Il rapporto fu letto nella seduta del 7 gennaio 1876 e inserito nel *Giornale dell'Accademia* n. 1, 2, 10, 20 gennaio, anno 1876. Ciò concorre a provare che si rinnovellano *per li rami* le liete impressioni delle antiche cortesie.

Ed ora, Signori, mi si conceda di porgere un riverente omaggio di gratitudine a chi mi fu maestro nella pratica delle discipline chirurgiche. Tale scopo mi sono proposto colla seguente breve trattazione. *Sul metodo Novaro nella cura operativa dell' ernia crurale.*

Premetto che facendo mia l'opinione espressa da molti chirurghi moderni, considero la medicina operatoria quale appendice della clinica.

Quest'indirizzo ha per corollario che gli interventi chirurgici debbano essere proporzionati alle singole varietà dei casi, evitando, di massima, di produrre infermità nuove o nuovi disturbi funzionali. Sono perciò, in linea generale, da scegliersi quei metodi che oltre ad essere diretti e poco lesivi, corrispondano pure allo scopo di ripristinare, nei limiti conseguibili dall'arte, la normale costituzione anatomica e fisiologica della regione malata. Osservando tali principî nella cura operativa dell'ernia crurale non si praticano, di regola, i metodi indiretti, a meno che trattisi di situazioni cliniche affatto speciali. Ad esempio, il metodo addominale, eseguito da *Lawson Tait*, può trovare eccezionalmente la sua indicazione ogni qualvolta l'intervento chirurgico sia determinato da epiplocele od enterocele crurale aderente ed irriducibile. Così appare ovvio che il metodo inguinale di *Ruggi* riesca veramente prezioso in ogni caso di coesistenza dell'ernia crurale coll'ernia o col laparocele inguinale. Ed è a questa condizione anatomo-patologica applicabile il precetto raccomandato dal *Durante* (nel suo trattato di patologia e terapia chirurgica) di « rafforzare maggiormente la chiusura della porta crurale », praticando in pari tempo la classica cura *Bassini* dell'ernia inguinale.

Ma pei casi ordinari quale sarà dunque il metodo, diretto e di facile esecuzione, preferibile?

Prima di pronunziarmi in merito desidero ricordare come *Malgaigne* avesse osservato, negli affetti da ernia crurale inveterata, la facile produzione di edemazia al piede dello stesso lato. Ha pure un valore indiscutibile la considerazione espressa dal *Novaro* che cioè nessuno dei margini dell'anello crurale, tranne il connettivo perivasale, che è sostegno fittizio, può cedere quando si procede alla chiusura della porta erniaria l'erciò se coll'intervento operativo si venisse ad esercitare una compressione qualsiasi sui vasi femorali, il fatto patologico, segnalato

da *Malgaigne*, si accentuerebbe sempre più in periodi postoperatori tardivi. Così stando la questione esaminata, dovevansi conseguentemente escogitare presidî chirurgici, idonei a sopprimere la malattia e scevri da ogni pericolo di esercitare compressione sui vasi regionali. A questo ordine d'idee corrisponde perfettamente il metodo autoplastico, nello stesso anno (1892) reso di pubblica ragione da *Novaro* e da *Salzer*, a insaputa uno dell'altro. È razionale la supposizione che il lembo aponeurotico, costituito dall'aponeurosi di rivestimento del muscolo pettineo, sostituisca, offrendo una resistenza maggiore, il septum crurale, sospinto in basso dalla discesa dell'ernia. Ma quale sarà l'esito finale del neo-legamento interlegamentoso?

Dal risultato di numerose osservazioni proprie sperimentali di plastica vescicale, sono indotto a ritenere che l'effetto curativo, determinato dal lembo pettineale per l'occlusione della porta erniaria, sia durevole, come durevoli furono le alterazioni di forma e di posizione nella vescica dei cani, inserendo un fascio muscolo-apeneurotico sull'anzidetto organo cavitario.

Ed una prova relativa della bontà del metodo mentovato la si deduce dalle varie modificazioni successive apportate. Infatti il *Watson-Cheyne*, lo *Schwartz* e il *De-Garay* propongono di rafforzare la chiusura dell'anello crurale, mediante una mioplastica, servendosi il primo del muscolo pettineo, del medio adduttore il secondo, e del sartorio il terzo. Basati sullo stesso principio sono pure i metodi osteoplastici di *Krasche* e di *Trendelenburg*.

Se poi si consultano i resoconti statistici si rileva che sopra 70 casi di cura radicale dell'ernia crurale col metodo *Novaro*, diligentemente esaminati da *Dalla-Rosa* (*Riv. Ven. di Scienze Mediche*, 15 dicembre 1899) non si ebbe a constatare alcun caso di recidiva.

Tali dati di fatto parmi siano sufficienti per apprezzare l'ideato metodo autoplastico, non solo come ingegnoso, ma anche di scelta pei casi comuni. Vero è che, in genere, sono molto ardui i giudizi circa la superiorità di un metodo operatorio, quando esiste l'imbarazzo nella scelta. Ciò significa che il discernimento critico e l'esperienza clinica, ancora non hanno tracciata la via migliore. Per ora in appoggio a quanto sopra è indicato posso addurre due sole applicazioni di intervento radicale per ernia crurale riducibile e contenibile, avvenute in giovani militari, poco più che ventenni. In entrambi i casi l'intervento chirurgico, col metodo *Novaro*, condotto a termine colla semplice anestesia cocainica, secondo il processo insegnato dal *Reclus*, fu coronato da buon successo. Nel primo caso praticai un'incisione cutanea verticale e il coalito asettico fu alquanto ritardato dalla formazione di una piccola raccolta ematica sottocutanea, in corrispondenza della parte mediana della breccia operatoria. Invece la guarigione, nell'altro caso, fu sollecita e diedi all'incisione cutanea la direzione dell'arcata crurale. In

questo paziente l' aponevrosi pettinea si presentava talmente sottile da rendere appropriata la modificazione suggerita da *Watson Cheyne*, il quale, come si accennò, per la chiusura della porta erniaria si giova di un lembo muscolo-aponeurotico, scolpito sul muscolo pettineo.

Il *Giordano*, ben a ragione, afferma che i metodi di cura per l' ernia crurale possono moltiplicarsi, poggiando tutti sopra statistiche povere di recidive; come già rarissime erano nel periodo preantisettico della chirurgia, dopo le semplici erniotomie, praticate nei casi di strozzamento erniario.

Non è mio compito esaminare, uno a uno, i numerosi metodi operatorî; accenno solo che la loro molteplicità costituisce un motivo logico per rendere il clinico piuttosto rigoroso nell' accogliere le innovazioni, man mano che si susseguono, massime se queste provengono esclusivamente dagli anfiteatri di anatomia.

Nè si creda che l' accennata diffidenza sia propria dei tempi nostri; esisteva e spiccatissima anche nei secoli trascorsi. Chi legge il vecchio manuale scritto da *Giovanni Andrea Dalla Croce* (edito a Venezia nel 1661) troverà parole assai lusingbiere a favore degli ardimenti operativi di chirurgia addominale, allora tutt' altro che sconosciata (e « sebbene altrimenti credesse *Galeno* »), ma dovendo giudicare una proposta innovatrice ideata dagli anatomici così argutamente sentenziava: « la quale operazione io non mi posso immaginare che far si potesse se non con le parole ».

Banti. Giacchè si è presentata l' occasione, gli piace accennare ad una complicanza della cura radicale dell' ernia della quale egli ha avuto disgraziatamente l' occasione di vedere varie volte le gravi conseguenze. Vuol accennare alla trombosi dei grossi vasi venosi della regione operata con consecutiva embolia della polmonare e morte. Questa complicanza si è verificata sempre in operati che avevano avuto ottimo il decorso clinico post-operatorio e completa la guarigione.

La morte in questi casi è avvenuta improvvisa spesso in un movimento del malato. Il reperto necroscopico oltre l' embolo più o meno voluminoso della polmonare ha dimostrato, nelle vene in corrispondenza del campo operatorio, i residui del trombo sia nella parte alta della femorale che nella parte bassa dell' iliaca esterna. Le ricerche batteriologiche hanno sempre dimostrata la mancanza di batteri sia nelle pareti delle vene che nel trombo. Lo studio istologico delle pareti medesime ha dimostrato dei fatti di endoflebite cronica certo preesistente all' atto operatorio. Nota il fatto interessante della completa mancanza in vita di qualsiasi segno clinico sia di dolore che di edema anche in casi di trombosi occludente estesissima. Crede che come fatto predisponente debba considerarsi l' endoflebite sclerotizzante e come fatto determinante qualche lieve lesione traumatica operatoria nelle pareti della vena.

Chiarugi. Domanda se questi fatti di embolia della polmonare si siano verificati di più in casi di ernie crurali o inguinali.

Banti. I casi che ha in mente erano tutti stati operati per ernia inguinale, non può ora escludere che ve ne siano anche di ernia crurale.

Stori. In una statistica di circa 3000 casi di ernia operati nella Clinica Chirurgica di Firenze, la morte per embolia della polmonare si è verificata 8 volte e due volte in individui giovani, uno dei quali di 30 anni sano e robusto.

Banti. Rammenta che anche nel caso citato dallo *Stori* esistevano fatti evidenti di endoflebite. Ha creduto accennare a queste sue osservazioni perchè gli sembra che i chirurghi tengano poco conto di questa complicanza.

Burci. I fatti citati dal prof. *Banti* sono assai interessanti. In questi ultimi tempi si sono verificate due complicanze simili nella Clinica Chirurgica, fortunatamente uno dei malati dopo avere passato un periodo molto critico non è morto. In nessun caso si è mai osservato modificazione nell'arto corrispondente alla parte ove fu praticata la cura radicale dell'ernia inguinale. Egli per ovviare ad incidenti così gravi e quasi sempre disgraziati, tiene gli operati fermi in letto molto più di quanto non si usi e specialmente se teme non integro l'albero venoso.

Accenna anche al caso, comunicato a questa Accademia dal suo assistente dott. *Del Greco*, nel quale un'embolia mortale si era avuta per trombosi della vena femorale consecutiva al trauma subito dalla vena stessa per lussazione anteriore del femore.

Nota poi la stranezza del fatto che le lesioni emboliche si siano verificate nelle operazioni per ernia inguinale, nelle quali la vena è certamente meno facile che venga maltrattata e non nelle ernie crurali nell'operare le quali la vena può essere più facilmente danneggiata.

Banti. La predilezione delle trombosi femorali per gli operati di ernia inguinale ha sempre colpito l'O. e anche il compianto prof. *Colzi* non sapeva come spiegarsela. Certo è che non si tratta di trombosi per flebite infettiva. Interessantissima in questi casi è la mancanza completa di edema, anche quando esisteva la trombosi occludente della vena iliaca esterna e della primitiva. Per questa mancanza l'O. fu indotto a sospettare che l'edema, il quale viene in seguito alla trombosi per flebite infettiva, non fosse di natura semplicemente meccanica. Fece ricerche in proposito e trovò che l'edema, il quale accompagna le flebiti infettive, è costituito da un siero di alto peso specifico, prontamente coagulabile, con discreto numero di leucociti e contenente batteri: questi sono i medesimi che hanno prodotto la flebite. Il siero dell'edema meccanico è invece di peso specifico basso, coagula difficilmente, non contiene batteri e pochissimi elementi cellulari. L'edema, che accompagna le flebiti, è quindi un edema flogistico e dipende da una periflebite per diffusione di batteri nei tessuti perivenosi. Questa interpretazione

è d'accordo col fatto che nella flebite con trombosi della flemorale l'edema s'inizia alla coscia e non al piede, come dovrebbe accadere se fosse d'origine meccanica.

Chiarugi. Per i rapporti anatomici parrebbe più naturale il prodursi di queste trombosi nelle ernie crurali che nelle inguinali.

Per spiegarle si potrebbe supporre fossero trombosi da propagazione per lesione e trombosi di piccole vene della parete addominale?

Banti. La supposizione del prof. *Chiarugi* è da escludersi perchè il trombo primitivo facilmente riconoscibile, si trova sempre in corrispondenza del campo operatorio, cioè o al limite inferiore dell'iliaca esterna o a quello superiore della femorale.

Burci. Nelle operazioni d'ernia solo raramente vengono ad essere interessati i rami venosi epigastrici.

Steri. Riferendosi alla tecnica operatoria, crede che una spiegazione si possa trovare nel fatto che nelle operazioni di ernia crurale la vena viene spostata ma dopo non subisce, per causa delle suture, nessuna compressione o stiramento speciale, mentre nell'operazione col metodo *Bassini* dell'ernia inguinale si fa una vera trazione sul connettivo intorno alla parete venosa, e perciò anche sulla parete, nella legatura del laccio.

Banti. Anche nel caso ricordato dal prof. *Burci* di trombosi della femorale con consecutiva embolia polmonare, in seguito alla lussazione dell'anca, l'O. trovò sulla femorale un'endoflebite sclerotizzante. L'origine traumatica della trombosi, favorita dalle lesioni della parete venosa, viene così ad essere dimostrata.

Burci. Da quanto è stato esposto crede che i chirurghi debbano trarre ammaestramento: 1° per usare maggiore prudenza nell'operare individui troppo avanzati di età nei quali più facilmente possono trovarsi quelle lesioni delle vene che, sopraggiungendo un trauma, anche lieve, possono favorire la trombosi; 2° per evitare con cura di traumatizzare nelle operazioni radicali per l'ernia inguinale e crurale la vena femorale; 3° per tenere gli operati immobili molto più lungamente dell'usato, affinchè se un trombo siasi formato possa essere sufficientemente avanzata la organizzazione onde meno facile sia il prodursi di fatti embolici.

Il Vice-Segretario degli Atti
L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 30 Marzo 1905.

Presiede il Prof. P. CELONI, *Consigliere anziano.*

Sono presenti i Soci: BANCHI, BANTI, BLOCH, BUFALINI, BURCI, CAPEI M., CELONI, COCCHI, CORSINI, DEL GRECO G., FOÀ, FRANCIONI, GIUNTOLI, GRAZZI, LENZI, LEVI, LIVINI, PICCHI, SALAGHI, STORI, TADDEI, TIBERTI.

Tiberti Dott. N. — *La secrezione della ghiandola tiroide in differenti condizioni morbose.* (Con dimostrazione di preparati).

Dott. Giuseppe Conforti. — *Contributo all' istologia ed anatomia patologica degli emangiomi semplici ed ipertrofici.*

Lo studio che presento si basa sull' esame istologico di 19 emangiomi, dei quali 10 della testa, 2 del collo, 5 del dorso e 2 dell' arto superiore. Questi sono i risultati delle varie ricerche.

Gli emangiomi hanno quasi sempre la loro origine nel cellulare sottocutaneo; successivamente possono invadere il pellicciaio, il derma, ecc. Non sono limitati da una vera e propria capsula, ma da un maggiore addensamento del connettivo dovuto al fatto che gli elementi connettivali ed elastici del tessuto nel quale si è sviluppato il tumore vennero gradatamente respinti alla periferia. È questo addensamento che rende abbastanza facile l' enucleazione di questi neoplasmi. I lobuli angiomatosi sono costituiti da un numero grandissimo di vasi a decorso fortemente tortuoso, a punti di complessa struttura, stretti gli uni agli altri. Uno stroma manca quasi del tutto e se al microscopio un lobulo apparisce formato da vasi decorrenti in mezzo ad un tessuto ricchissimo di elementi, ciò dipende dal fatto che molte volte la sezione vasale riesce tangenziale alla parete e che questa è molto ricca di cellule.

I vasi hanno un' apertura di solito maggiore di quella di un capillare: la loro parete è molto spessa e costituita da una sostanza ora omogenea, ora torbiccia, ora con lieve accenno a stratificazione concentrica. In questa sostanza sono disposti più ordini di nuclei, a reticolo cromatico evidente, per lo più ovoidali, o leggermente reniformi, più di rado piccoli e fortemente colorati. All'intorno dei nuclei più grandi non è difficile scorgervi un maggiore addensamento protoplasmatico. Manca un endotelio nel senso puramente istologico della parola, ma da endotelio funziona lo strato più interno dei nuclei. La neoformazione vasale sembra si faccia per gemmazione.

La struttura dei vasi può essere più semplice. La parete è più sottile, a struttura leggermente fibrillare, con uno o due ordini di nuclei di

solito allungati, quasi fusati: il lume è più ampio. Secondo *Ziegler* la prima varietà « angioma ipertrofico » va distinta dalla seconda « angioma semplice »: io penso invece che questa rappresenti una forma più evoluta di quella e per l'aspetto delle pareti vasali e dello stroma che non è più costituito da soli pochissimi elementi cellulari, ma solamente da poche fibrille, onde non trovo giustificata la distinzione sistematica delle due varietà, tanto più che esse si possono trovare vicine l'una all'altra in un medesimo tumore.

Non credo che i vasi dell'angioma si possano riportare al tipo di capillari, piuttosto dato il fatto che specialmente negli stadi iniziali si avvicinano per struttura a vasi embrionari e che i tumori che compongono sono sempre congeniti, vien fatto di pensare se non si tratti di vasi che per un alterato sviluppo non hanno compiuto la loro evoluzione.

Altro fatto degno di nota ed al quale da altri autori non si accenna, è la costante presenza fra i vasi a contenuto sanguigno di vasi a contenuto linfatico colle medesime particolarità di struttura: onde in realtà non si hanno forme pure di emangioma.

Fra le ipotesi sulla patogenesi di questi tumori la più probabile mi sembra quella del *Ribbert*, che può essere modificata ed ampliata in questo modo. Durante lo sviluppo del tegumento una parte ristretta dell'apparato circolatorio non compie la sua fisiologica evoluzione ma rimane in uno stadio arretrato di sviluppo. Nuovi vasi si formano alla sua dipendenza e tutti per la medesima causa non determinabile ma connessa ad una disturbata evoluzione, subiscono la medesima sorte. In tal modo a me pare che si possano spiegare la mancata comunicazione dei vasi angiomatosi colla rete capillare vicina, la loro tessitura complessa, la tendenza invadente del tumore.

Lo studio istologico dei molti angiomi da me raccolti, mi ha convinto che fra questi e le forme di emangiosarcoma endoteliale passano somiglianze notevoli specialmente nei loro stadi iniziali: queste somiglianze possono essere così forti da indurre in errore se l'esame si limita ad un punto ristretto del preparato o se manca la storia clinica del caso.

Ma quanto più le due forme neoplastiche si evolvono tanto più si allontanano l'una dall'altra. Nell'angioma le numerose cellule della parete vasale vanno lentamente trasformandosi in elementi del connettivo — fibre e cellule fusate —; i vasi « ipertrofici » si avvicinano sempre più al tipo normale di vasi sanguigni. Invece nell'emo-angiosarcoma endoteliale le cellule sono in continua attività proliferativa e non subiscono quella normale evoluzione che conduce alla costituzione di elementi fusati e fibre: i vasi si allontanano e si differenziano sempre più dal tipo normale del vaso sanguigno.

Pur non di meno, data l'affinità di meccanismo istogenetico e le

somiglianze istologiche, a me sembra che queste due forme neoplastiche si possano considerare come due gruppi di uno stesso ordine di lesioni che hanno per fondamentale carattere anatomo-patologico una neoformazione di vasi, una proliferazione del loro endotelio. Un gruppo sarebbe dato dagli emo-angiosarcomi endoteliali, l'altro dagli emangiomi semplici, cui forse più si addirebbe il termine di emoangioendoteliomi benigni o congeniti. Ma questi due gruppi per quanto avvicinati rimangono sempre fra loro nettamente distinti per caratteri clinici ed anatomo-patologici.

Il Vice-Segretario degli Atti
L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 6 Aprile 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: Baduel, Banti, Burci, Celoni, Capei M., Chiarugi, Del Greco T., Lenzi, Marchetti O., Mya, Nesti G., Pacchioni, Picchi, Puritz, Salaghi, Taddei, Tanzi, Tiberti, Toti.

Nannotti. — *Considerazioni cliniche ed anatomo-patologiche sopra alcune stenosi intestinali.*

Dopo avere accennato alla straordinaria varietà delle stenosi intestinali, l'O., affermando che molte stenosi di natura flogistica e cicatriziale hanno tuttora una patogenesi oscura ed incerta, crede opportuno riferire le proprie osservazioni anatomo-patologiche e cliniche allo scopo di definire sempre meglio la natura e le indicazioni dell'intervento operativo in queste affezioni del tubo digerente. La sua casistica comprende 12 osservazioni che brevemente riassume, mostrando i pezzi patologici ed i preparati microscopici dei casi più importanti.

1ª Tubercolosi del cieco guarita in seguito a laparotomia semplice.

2ª Stenosi multiple del tenue da tubercolosi fibrosa. Enterectomia. Guarigione.

3ª Stenosi dell'angolo sinistro del colon da splenite e perisplenite di origine malarica. Resezione delle briglie fibrose. Guarigione.

4ª Tubercolosi deostruente del cieco. Ileo-rettostomia. Guarigione.

5ª Stenosi fibrosa del colon ascendente. Tumore flogistico e di-

venticolo del cieco. Resezione del cieco. Morte per ematemesi post-operatoria.

6ª Stenosi cicatriziale dell'angolo sinistro del colon: *a* resezione di briglie fibrose; *b* ileorettostomia; *c* esclusione unilaterale del colon. Guarigione.

7ª Stenosi da tubercolosi deostruente del cieco. Resezione del cieco ed ileo-colostomia. Guarigione.

8ª Stenosi del tenue con appendicite perforante. Resezione del tenue e dell'appendice. Guarigione.

9ª Stenosi intestinale e fistola stercoracea per antica ernia crurale strozzata. Resezione dell'appendice e di aderenze fibrose. Guarigione.

10ª Stenosi ileo-colica in operata di resezione del cieco. Ileo-rettostomia. Guarigione.

11ª Stenosi cicatriziale del digiuno. Enteroanastomosi. Guarigione.

12ª Tubercolosi deostruente del cieco. Ileo-rettostomia. Guarigione.

Da queste osservazioni l'O. crede di poter confermare che un gran contributo alle stenosi flogistiche e cicatriziali dell'intestino è data dalla tubercolosi, e che anche per alcune stenosi cicatriziali manca qualunque elemento clinico ed anatomo-patologico a stabilire una diagnosi esatta.

Per la terapia chirurgica di queste affezioni l'O. crede che, data la loro fisionomia così variabile, tutti i vari processi operativi, laparotomia semplice, la semplice resezione di briglie fibrose, la esclusione unilaterale dell'intestino, la enterectomia possano trovare la esatta applicazione ma che il maggior soccorso lo si debba attendere dalla enteroanastomosi che, senza sopprimere il focolaio morboso, soddisfa alla principale indicazione di ristabilire la canalizzazione intestinale e di favorire la guarigione spontanea.

Pacchioni e Carlini. — *Contributo allo studio della assimilazione.*

Gli OO. in continuazione delle loro ricerche pubblicate nell'*Archivio di Fisiologia*, nº III, 1905, espongono i risultati di un'altra esperienza praticata su di un coniglio precedentemente immunizzato per albume d'uovo e alimentato mediante la sonda, con bianco d'uovo. Ucciso col salasso il coniglio, e praticato un abbondante lavaggio dell'intero organismo, esaminarono con la solita tecnica da loro usata, gli estratti dei visceri in soluzione di cloruro di sodio all'1 %. Essi confermarono oltre tutto i risultati delle antecedenti osservazioni, e constatarono inoltre che iniettando gli estratti stessi con soluzioni di albumina d'uovo, non si ha nessuna reazione di precipitazione, ossia in altri termini, che i tessuti non contengono anticorpi per l'albume d'uovo, dimodochè viene sempre più dimostrato che l'immunità conferita a ciascun animale per mezzo di ripetute iniezioni di albumine eterologhe non altera affatto la fissazione intraorganica delle molecole proteiche nutritive circolanti nel sangue dell'animale.

Pincherle Maurizio. - *Nuovo contributo allo studio della indipendenza dei territori epatici.*

Nell'accingermi a studiare il tema affidatomi dal chiarissimo professor *Mya* sul comportamento del fegato nelle gastro-enteriti dell'infanzia, ho voluto da prima controllare sperimentalmente l'ipotesi del *Sérégé* dell'indipendenza dei territorî epatici. Nel 1902 tale Autore affermò in base a studi precedenti del *Glénard* e a sue personali ricerche, l'esistenza nel fegato di due distretti anatomicamente e funzionalmente distinti in rapporto con l'assorbimento di porzioni diverse dell'apparecchio gastro-enterico. Il *Jovane*, di poi, il *Gundi*, ed io stesso studiando la glicogenesi, abbiamo potuto verificare come l'asserzione dell'autore francese — certamente troppo schematica e recisa — abbia fondamento nel fatto che i lobi del fegato possono realmente funzionare separatamente ed indipendentemente.

In questa nuova serie di ricerche mi sono proposto ora di studiare il comportamento dell'organo epatico durante il corso di gastriti e di enteriti sperimentalmente procurate. Ho cercato all'uopo sostanze tossiche aventi un'azione in certo qual modo elettiva sul fegato ed ho preso a tutta prima in esame il fosforo, studiando il modo di reagire dei varî lobi quando tale sostanza tossica veniva a contatto separatamente della mucosa gastrica e della mucosa intestinale. I risultati ottenuti fin ora — in pieno accordo con le vedute degli autori francesi — formano l'oggetto della presente comunicazione.

In quattro conigli assai robusti dal peso oscillante fra i 2300 e i 3000 gr. ho eseguito la laparotomia con le massime cautele asettiche, legando a tutti gli animali il piloro. Al 1° animale non ho iniettato nello stomaco sostanza alcuna, al 2° ho introdotto nello stomaco un centigr. di fosforo disciolto in olio di mandorle dolci, al 3° ho introdotto, sempre nella cavità gastrica, mezzo ctgr. di fosforo, al quarto ho somministrato, come ai precedenti un quarto soltanto di ctgr. di fosforo sempre sotto forma di olio fosforato. Ho tenuto di poi gli animali al caldo ben protetti da una fasciatura contentiva. Il 1° animale è morto dopo 34 ore dall'atto operativo: il 2° dopo 13 ore dall'intervento; il terzo dopo 14 ore: il quarto dopo 11 ore e mezzo. Riassumiamo brevissimamente i reperti necroscopici.

Nel *primo* (animale di controllo) trovo alla necroscopia il fegato leggermente aumentato di volume, con superficie un po' torbida, non flaccido, parenchima congesto. Anemizzando il tessuto non si mette in evidenza traccia di colorito giallastro. Non differenze fra territorio e territorio. All'esame istologico dilatazioni vasali e lieve rigonfiamento torbido degli elementi.

Nel *secondo* animale trovo gravi fenomeni peritonitici da perforazione, con spandimento di grande quantità di liquido nella cavità peritoneale, fatti tali cioè da rendere nulli i resultati dell'esperimento: il

fegato appare uniformemente ed ugualmente alterato con chiazze giallastre sparse su tutta la sua superficie.

Nel *terzo* caso trovo rilevante dilatazione dello stomaco con gravi alterazioni della mucosa gastrica, nessun fatto di risentimento peritoneale. Il fegato è tipicamente degenerato in grasso: la steatosi è evidentissima nel lobo sinistro, bene visibile nel lobo mediano, appena accennata nel lobo destro. I preparati microscopici (fissazione con liquido di *Flemming* e con sublimato) danno un reperto di grasso assai più considerevole nel lobo sinistro, ove gli elementi cellulari sono profondamente alterati e, in qualche punto, totalmente distrutti. Le cellule del lobo destro presentano il nucleo poco colorabile e, solo qua e là, il protoplasma vacuolizzato.

Il *quarto* coniglio dà alla sezione un reperto simile al precedente ma ancora più schematico e dimostrativo. Il lobo sinistro è completamente degenerato, di colorito giallo ocra, di consistenza flaccidissima, con chiazze estese alla sua superficie ove il disfacimento del parenchima è evidentissimo. Il lobo mediano appare cosparso di piccole zone alternatamente giallastre e brune che danno al lobo stesso l'aspetto del fegato noce moscata. Il lobo destro spicca su tutto il resto dell'organo per il colorito scuro che contrasta vivamente con la tinta giallastra delle altre parti del fegato. All'infuori di ciò, tale lobo appare alla consistenza e all'esame della superficie di sezione presso che immune da fatti degenerativi, nè si riesce, anemizzando il tessuto, a mettere in evidenza colorito giallastro. All'esame dei preparati, il grasso, che si ritrova sparso omogeneamente nel protoplasma delle cellule del lobo sinistro, manca affatto nel lobo destro, ma ciò che colpisce maggiormente l'attenzione si è l'esistenza di fatti degenerativi e necrotici senza paragone più cospicui a sinistra che a destra, tali da portare distruzione totale di estese porzioni di tessuto. Molto degno di nota mi sembra infine il fatto che i punti in cui il processo distruttivo degli elementi raggiunge la massima sua evidenza sono quelli di immediata vicinanza di alcune sezioni di vasi portali.

Riassumendo, nei due ultimi casi, quando cioè si è riusciti a fare agire il fosforo unicamente sulla mucosa gastrica, ho ottenuto fatti degenerativi spiccatamente più intensi e fatti necrotici esclusivi nel *territorio epatico sinistro* ben rilevabili già all'aspetto macroscopico e confermati pienamente dall'indagine istologica.

In tre altri conigli ho introdotto il fosforo direttamente nell'intestino.

Due tentativi riuscirono vani: nel *primo* caso avevo introdotto — previa laparotomia — 1/2 ctgr. di fosforo disciolto in olio di mandorle dolci, direttamente in un tratto di tenue isolato fra due legature: ottenni lesioni così gravi di quella porzione di intestino, con disfacimento della mucosa tale da impedire con tutta probabilità l'assorbimento: il fegato

infatti era uniformemente congesto e scuro senza traccia di fenomeni degenerativi.

In un *secondo* animale introdussi il fosforo (1/2 ctgr. assai diluito in olio di mandorle dolci) direttamente per l'apertura anale che venne tosto suturata. L'animale visse 46 ore e morì presentando fenomeni convulsivi e vomito schiumoso. Alla necroscopia l'intestino e lo stomaco erano enormemente distesi e ripieni dello stesso liquido verdastro opalescente di odore agliaceo spiccato. Il fegato presentava piccole chiazze giallastre sparse su tutto l'ambito, specie a sinistra.

Nel *terzo* animale ho legato da prima il duodeno poco al disotto dell'apertura pilorica ed ho iniettato un ctgr. di fosforo, suddiviso in tre porzioni distinte e lontane dall'ambito intestinale. L'animale visse 18 ore. Alla sezione trovai l'intestino assai dilatato ed iperemico, lo stomaco pure disteso ma quasi vuoto, non liquido nella cavità peritoneale. Il fegato presentava una steatosi spiccata del lobo destro che appariva di colorito uniformemente giallastro pallido, assai flaccido. Il lobo mediano ed il lobo sinistro erano congesti, con superficie torbida: anemizzando il tessuto compariva una lieve tinta giallastra. Il microscopio ha fatto rilevare il fatto inverso dei precedenti, e cioè una spiccatissima prevalenza di grasso e di fenomeni degenerativi e distruttivi nel territorio epatico destro.

Riassumendo, escluso il primo caso dove le lesioni locali gravissime impedirono molto probabilmente l'assorbimento, e non tenuto conto del 2° esperimento ove la sostanza tossica sotto l'antiperistalsi imponente penetrò anhe nella cavità gastrica, il fosforo, assorbito dal solo intestino, mi ha dato nel 3° caso steatosi spiccatamente prevalente del *lobo destro*.

Dagli esperimenti brevemente riassunti risulta come *nel coniglio, introducendo il fosforo in parti diverse del tubo gastroenterico, si possano determinare steatosi parziali o prevalenti di una parte dell'organo epatico.*

Resulta altresì come *il fosforo nell'assorbimento abbia, nei casi citati, seguito le leggi della doppia corrente portale verificate dal Sérégé e da altri e cioè la duplice via gastro-spleno-epatica sinistra ed entero-pancreatico-epatica destra.*

Mi resta a vedere, moltiplicando gli esperimenti, sostituendo al fosforo altre sostanze tossiche chimiche o di origine bacterica, se il fenomeno sia costante, e se si tratti di *indipendenza reale anatomica e fisiologica*, o di semplice *indipendenza cronologica.*

Il **Prof. Chiarugi** chiede all'O. se nei suoi esperimenti abbia tenuto conto della disposizione anatomica dei vasi portali e della possibile esistenza di anomalie vascolari.

Il **Prof. Lustig** dice di avere osservato esaminando rapidamente i preparati presentati dall'O. dei vasi sanguigni con endotelio ben conser-

vato. Domanda come si spieghi tale stato di integrità vascolare in condizioni di esperimento che dovrebbero ledere così profondamente i vasi.

Il **Prof. Banti** ha osservato in particolari forme di cirrosi alcooliche, alterazioni prevalenti del lobo sinistro del fegato e chiede come spiegherebbe l'oratore tale fatto dal momento che l'assorbimento dell'alcool avviene in prevalenza dall'intestino.

Chiede pure come in casi gravi di lesioni spleniche si trovino in prevalenza lesioni sempre del territorio epatico sinistro.

Il **Dott. Pincherle** risponde:

Al **Prof. Chiarugi** come egli si sia occupato della questione dal lato puramente fisiopatologico: che d'altra parte varî autori (*Glénard*, *Sérégé*, *Gnudi*, ecc.) hanno compiuto ricerche dal lato anatomico favorevoli al concetto della doppia corrente portale.

Osserva che nei suoi animali di esperimento non ha potuto verificare — ad una indagine sommaria — anomalie vascolari d'una certa entità.

Al **Prof. Lustig** l'O. fa rilevare che i punti in cui l'endotelio appare ben conservato appartengono appunto al territorio di assorbimento opposto, e che nel territorio leso le lesioni vascolari sono spiccatissime.

Al **Prof. Banti** che nelle gastriti croniche come quelle prodotte da alcool esistono alterazioni della mucosa gastrica sia anatomiche che funzionali, tali da rendere bene spiegabile il risentimento del territorio corrispondente messo in luce dai lavori del *Sérégé* e da quelli recenti del *Glénard*.

Nelle malattie della milza — il cui distretto vascolare appartiene appunto al territorio gastro-spleno-epatico sinistro — per le stessa ragione deve mostrarsi leso il fegato sinistro, come ad esempio ha riscontrato il *Moncorvo* in parecchi casi di paludismo infantile con rilevanti lesioni spleniche.

Il Vice-Segretario degli Atti
L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 13 Aprile 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Baduel, Banchi, Banti, Bloch, Bufalini, Burci, Caccia, Capei M., Celoni, Chiarugi, Cocchi, Corsini, Gasperini, Del Greco E., Fairman, Foà, Lenzi, Levi, Livini, Lustig, Marchetti O., Mercanti, Mya, Orlandini, Picchi, Puritz, Salaghi, Stori.

C. Baduel. — *Le osteo-artropatie vertebrali nella tabe. Contributo di due casi.*

Riferisce la storia di due casi di tabe dorsale in cui sviluppò una

osteo-artropatia vertebrale del segmento dorsolombare, cifoscoliotica nel 1°, scoliotica nel 2°, tipiche nella loro sintomatologia e nel reperto radiografico.

Ricorda le osservazioni già registrate nella letteratura, che di poco superano la ventina, e prendendo le mosse dai propri casi fa di questa rara affezione morbosa l'illustrazione clinica, anatomo-patologica e patogenetica.

F. Livini. — *Abbozzo dell'occhio parietale in embrioni di uccelli.* (Con proiezioni di fotografie).

L'O. si è proposto di seguire, negli uccelli, nelle varie fasi di sviluppo tutte le formazioni che fanno parte di quella regione del tetto del prosencefalo denominata da *Minot* «*regione pineale*», da *Studnicka* «*regione parietale del cervello*», di quella regione, cioè, che si estende dalla commessura posteriore, in dietro, alla parafisi, in avanti.

Tra le questioni che con tale studio l'O. cercava di risolvere eravi questa, se esiste negli uccelli un organo omologo all'occhio parietale di alcuni rettili, nello stesso modo che di esso occhio sembra esistere l'omologo in più bassi vertebrati. All'uopo sono state fatte dall'O. indagini in un gran numero di embrioni di pollo e di piccione, da stadî giovanissimi fino a sviluppo completo.

Dopo aver ricordato che la grandissima maggioranza degli osservatori è concorde nel negare che si riscontri negli uccelli un organo omologo all'occhio parietale di alcuni rettili, e che nessun dato sicuro si possiede che ne dimostri la presenza, l'O. formula le seguenti conclusioni:

In embrioni di pollo e di piccione, in stadî precoci di sviluppo, si costituisce nella vôlta del diencefalo una leggerissima e semplice estroflessione della parete encefalica che rappresenta l'abbozzo della epifisi.

In stadî appena appena più avanzati la estroflessione di cui sopra apparisce più manifesta, e l'epitelio che ad essa corrisponde si è differenziato nel senso che le cellule che direttamente limitano la cavità della estroflessione sono molto alte e col nucleo verso il segmento esterno. Inoltre, immediatamente al davanti dell'abbozzo epifisario, si è costituita una seconda estroflessione della parete encefalica, paragonabile per forma e struttura all'abbozzo epifisario, soltanto un poco più piccola: è questo l'abbozzo dell'occhio parietale. I due abbozzi sono tra loro separati per uno straterello di connettivo soltanto distalmente; ma non v'ha dubbio che essi sono l'uno dall'altro indipendenti; le loro cavità si aprono separatamente nella cavità encefalica. Questi particolari sono stati osservati in quattro embrioni, due di pollo e due di piccione, presso a poco allo stesso stadio di sviluppo.

In seguito, mentre l'abbozzo dell'epifisi procede nello sviluppo per costituire un organo omologo alla epifisi dei rettili, l'abbozzo dell'oc-

chio parietale sparisce senza lasciare traccia; la sua durata è estremamente breve, e questo può spiegare perchè la sua presenza sia sfuggita ad altri osservatori.

L'O. presenta i preparati relativi alla sua comunicazione.

Dott. Lenzi L. e Dott. Pellegrini A. — *Sulla frequenza del reperto di tessuto tiroideo in cisti congenite mediane del collo.* (Con dimostrazione di preparati e di figure).

Gli AA., considerando che l'argomento delle cisti congenite del collo ha sollevato di sovente discussioni relative in special modo alla loro patogenesi, e che il completo disaccordo regnato a lungo in questa questione dipese dallo essere stata costantemente confusa l'origine delle cisti mediane con quella delle cisti laterali, intrapresero delle ricerche istologiche su tutta una serie di cisti congenite cervicali laterali e mediane operate nella Clinica Chirurgica di Firenze.

Fatto osservare con quanta facilità sia possibile di andare errati nella diagnosi della natura di questi tumori cistici, che possono riscontrarsi tanto nella regione mediana, che in quelle laterali del collo, allorquando, pur non limitandosi alla osservazione dei dati clinici ed anatomo-patologici macroscopici, si pratichino delle ricerche istologiche, gli AA. asseriscono che in una grandissima maggioranza delle cisti mediane sono dimostrabili delle speciali particolarità istologiche in grazia delle quali esse potrebbero venire riunite in un gruppo a sè, che deve riconoscere una patogenesi tutta propria.

Gli AA. alludono con questo al reperto possibile di follicoli tiroidei nelle pareti di queste cisti. Pareti che possono essere talora assai esili, o abbastanza ispessite e che circoscrivono talora una cavità unica, a volte liscia, a volte anfrattuosa, talora più cavità tappezzate da un epitelio generalmente cilindrico. Cisti che contengono quasi sempre un liquido viscoso, filante, di apparenza come albuminosa, o talaltra citrino, oppure bruno più o meno intensamente, secondochè ad esso sia mescolata ma maggiore o minore quantità di sangue.

Il reperto di tessuto tiroideo nelle pareti di queste cisti aveva già servito a fissarne la derivazione eziologica ponendole in rapporto con lo sviluppo embrionario della tiroide mediana. Ma le osservazioni istologiche sulle quali si basa questa teoria patogenetica sono state scarsissime, e nella grande maggioranza dei casi queste cisti vennero annoverate tra le tiroidee soltanto per i caratteri clinici, oppure perchè l'esame istologico aveva in esse dimostrato un rivestimento di epitelio cilindrico vibratile.

Tutti caratteri questi che hanno certamente un valore notevole, ma che non hanno per la diagnosi quella importanza assoluta che potrebbe derivare invece dal reperto di elementi tiroidei nelle pareti di questi tumori.

La scarsità di questo reperto è piuttosto notevole se la si confronti col numero ragguardevole delle cisti, che, ciò nonostante, vennero considerate quali d'origine tiroidea in base principalmente ai caratteri clinici.

Le ricerche fatte nella letteratura hanno permesso agli AA. di riconoscere che a tutt'oggi furono pubblicati all'incirca 80 casi di queste cisti, che con un'espressione inesatta vengono chiamate generalmente *cisti del condotto tireo-linguale.*

Tra questi casi diversi non furono operati, in alcuni all'estirpazione non fece seguito l'esame istologico, negli altri questo fu eseguito, ma solo una volta (caso di *Vallas*) vien detto in modo molto vago che il tumore « *era di natura tiroidea* ».

Nelle altre osservazioni non si parla che del reperto quasi costante di un epitelio cilindrico ciliato rivestente la cavità della ciste. Epitelio che tutti i differenti AA. basandosi sulle antiche osservazioni del *Bochdaleck* considerarono sempre come la prova più sicura, e secondo loro, sufficiente, per stabilire la provenienza di queste formazioni congenite da avanzi del primitivo abbozzo della tiroide mediana.

E certamente questa teoria patogenetica aveva una grande base logica, anche senza il conforto delle irrefutabili prove dirette, che in sostegno suo potevano venire dai reperti istologici.

Infatti tumori congeniti cistici, situati nella linea esattamente mediana del collo, rivestiti quasi costantemente da un epitelio cilindrico, vibratile, non possono considerarsi altro che derivati da un'inclusione epiteliale sopravvenuta durante la evoluzione dell'apparecchio branchiale, oppure di qualcuno degli organi esistenti in quella regione.

Gli AA. fatto osservare a questo proposito come e perchè debba escludersi un'origine branchiale e così egualmente la possibile provenienza di queste cisti dalle ghiandole sebacee e sudoripare, o dalle borse sierose della regione, dimostrano come l'unica ipotesi ammissibile per la genesi di queste cisti rimarrebbe quella di considerarle come resti del *tratto tireo-glosso.*

Per la loro situazione mediana, per le loro connessioni con l'ioide e l'appendice del *Morgagni*, le cisti in questione ricordano i caratteri dei diversi segmenti del tratto tireo-linguale e logicamente quindi, anche senza altri dati microscopici, all'infuori della presenza in esse d'un epitelio ciliato, ad esse venne senz'altro riconosciuta una origine tiroidea.

Ma se ciò appare molto logico può non sempre essere vero in realtà: tanto che furono mosse diverse obiezioni a questa teoria patogenetica, sia dal *Kantack*, che giunse fino a negare la esistenza del tratto tireo-glosso, sia da quegli AA. che vollero dimostrare come sia sempre possibile un errore diagnostico tra questi tumori e le cisti dermoidi cervicali.

Data quindi la grande importanza che per la diagnosi anatomo-

patologica sicura può avere il reperto di follicoli tiroidei, che in queste fosse possibile di mettere in evidenza, gli AA. partendosi dalla osservazione di un caso clinicamente tipico di queste cisti, che all'esame istologico non aveva permesso sulle prime di riscontrare alcun elemento tiroideo si posero a studiare accuratamente tutti i casi di questo genere, osservati in questi ultimi anni nella Clinica Chirurgica di Firenze.

Queste cisti erano state diagnosticate clinicamente in modo diverso e gli AA. si formarono il convincimento che la frequenza del reperto di tessuto tiroideo nelle cisti mediane del collo è molto maggiore di quello che non si potrebbe sospettare stando ai resultati delle pubblicazioni fatte sinora. Tanto che essi poterono osservare (come è provato dai preparati che essi presentano) che in sei casi di vere e proprie cisti congenite mediane sempre il reperto di tessuto tiroideo fu così certo e talora così abbondante, da far loro seriamente pensare come sia possibile che in più di 80 osservazioni, ciò non sia stato accennato altro che una volta e molto vagamente.

L'esame istologico di ciascun caso venne praticato sezionando tutti i più differenti punti della parete, perchè talora gli avanzi di tessuto tiroideo riscontrabile in queste cisti possono essere in quantità talmente scarsa da sfuggire ad una osservazione, che non sia completa.

Così per esempio era avvenuto in un primo caso che gli AA. studiarono e che li incitò appunto a ripetere queste ricerche.

Si trattava di una cisti a pareti sottilissime, molto distese, e che presentava un prolungamento infundibuliforme, che quando la ciste era in sito scendeva verso l'istmo tiroideo. L'esame istologico della parete presa in punti più svariati e le sezioni trasversali del prolugamento infundibuliforme non avevano dimostrato altro che una parete connettivale esilissima, tappezzata nell'interno da uno strato sottile di cellule epiteliali, schiacciate, che solo in qualche punto e più specialmente nel peduncolo, apparivano cubiche. Senonchè in alcune poche sezioni seriate della parte ultima del picciolo, dove questo appariva come quasi un cordoncino fibroso, fu possibile riscontrare dei piccolissimi aggruppamenti di follicoli tiroidei, molto ridotti di volume, in gran parte collabiti, e, solo eccezionalmente contenenti pochissimo colloide.

Negli altri casi il reperto di tessuto tiroideo fu assai più facile essendo quasi sempre questi elementi in quantità molto maggiore.

La cavità, o le cavità delle cisti, spesse volte presentavano dei rilievi papillari, coperti da un epitelio cilindrico composto, spesso vibratile, più o meno ben conservato a seconda del decorso che l'affezione aveva avuto clinicamente innanzi dell'operazione.

I follicoli tiroidei generalmente si trovavano riuniti in zone nello spessore della parete connettivale, più o meno distanti dalla superficie

interna della ciste. Questi ammassi di follicoli presentavano le caratteristiche più svariate, ma il più di sovente la maggior parte di essi non conservavano l'apparenza normale.

Essi erano spesso atrofici, come collabiti, ma altre volte accanto a follicoli atrofici ne esistevano di quelli assai distesi da una ipersecrezione del colloide. Talora framezzo ai follicoli esistevano gruppi, cordoni di cellule epiteliali embrionarie, tal' altra in essi notavansi fatti di proliferazione dell'epitelio, talaltra invece fatti degenerativi.

Il connettivo interfollicolare talora aveva i caratteri normali, talaltra era assai ispessito e con fatti di sclerosi. La colorazione del *Galeotti* dimostrò di sovente nell'epitelio di questi follicoli fatti di attiva funzionalità secretoria. Talora questi aggruppamenti di follicoli tiroidei trovavansi sparsi uniformemente in vari punti della parete, altre volte, e più di sovente, erano limitati ad un solo punto della parete, e quindi si capisce come con esami poco minuziosi essi siano potuti passare inosservati.

Nella maggioranza dei casi il volume dei follicoli era superiore al normale e presentavano le alterazioni proprie dei gozzi cistici.

Un altro fatto degno di nota, secondo gli AA., è l'abbondanza di vasi nelle pareti di queste cisti. Vasi, i quali oltre che pel numero, per i caratteri microscopici, per la disposizione e la forma danno talora una apparenza angiomatosa alle pareti di queste cisti.

L'esame di alcune cisti delle regioni laterali del collo, fatto per scopo di confronto, fece rilevare la profonda differenza di origine tra queste due forme di affezioni congenite e dimostrò come spesso le laterali siano di natura branchiale e non possano aver che fare colla genesi della tiroide mediana, come gli AA. si propongono di far rilevare dettagliatamente quando pubblicheranno queste ricerche.

Gli AA. ora volevano solo richiamare l'attenzione sui reperti da loro osservati con sorprendente costanza, per i quali si potrà così molto più spesso che non per il passato stabilire la genesi certa di queste affezioni in base ad una diagnosi anatomica sicura.

Il Vice-Segretario degli Atti
PICCHI.

Adunanza pubblica del dì 4 Maggio 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: BADUEL, BANCHI, BLOCH, BUFALINI, BURCI, CACCIA, CELONI, CHIARUGI, DEL GRECO, FAIRMAN, FILIPPI, GIUNTOLI, GUIDI, LENZI, LIVINI, LUGARO, MARCHETTI O., MYA, NESTI G., OREFICI, ORLANDINI, PACCHIONI, PICCHI, PIERAGNOLI, RADAELI, STORI.

Pacchioni e Carlini. — *Contributi allo studio della assimilazione. Ricerche sul fegato in rapporto colla assimilazione.*

Gli AA. proseguendo nei loro studi sulla assimilazione, hanno voluto osservare sperimentalmente la parte che prende il fegato in questo processo. A questo scopo hanno eseguito delle esperienze su dei conigli iniettando in un ramo delle mesenteriche delle quantità di ovo-albume diluite in soluzione fisiologica di cloruro sodico, variabili dai due grammi ai quattro. Uccisi a vario intervallo di tempo gli animali col salasso di una femorale, e praticato il lavaggio dell'intero organismo, hanno ricercato colla reazione biologica mercè un siero immune per l'ovo-albume titolato, quanta albumina d'uovo fosse contenuta nel sangue, nell'orina, nella bile e negli estratti in cloruro di sodio dei vari tessuti (fegato, rene, milza, muscoli). In un'altra serie di esperienze hanno iniettato, le stesse quantità di ovo-albume nelle vene marginali dell'orecchio di conigli ed hanno eseguito colla reazione biologica le stesse ricerche come negli animali iniettati per le radici della porta.

Essi hanno constatato che, mentre negli animali iniettati per le radici della porta non si aveva che lieve albuminuria eterologa senza vera nefrite , negli animali iniettati per le vene auricolari esisteva albuminuria più o meno grave omologa ed eterologa con cilindri, cellule epiteliali, globuli bianchi e rossi.

Inoltre in questi ultimi non si rinveniva nessuna traccia di albume d'uovo nei tessuti, mentre molto se ne ritrovava nel sangue circolante.

Nei conigli della prima serie all'opposto non si trovava che una minima traccia d'ovo-albume nel sangue, mentre nei tessuti se ne rinveniva una quantità considerevole.

In seguito a ciò gli AA. concludono che il fegato ha probabilmente la proprietà di rendere fissabili da parte dei tessuti le albumine eterologhe che gli arrivano col sangue portale (almeno per l'ovo-albume e per il coniglio).

Leone Maestro. — *Sull' assimilazione della fitina.*

I protagoni che costituiscono parte integrante del tessuto nervoso centrale constano principalmente di lecitina; nella quale, se si considera la formula che la maggior parte dei chimici le attribuiscono, esiste il fosforo in condizione analoga a quella del ferro esistente nella molecola dell' emoglobina. Cosicchè il fosforo sarebbe per l' elemento nervoso ciò che il ferro è per il globulo rosso; e se si considera che le malattie nervose sono spesso accompagnate da eliminazione più abbondante di fosforo, sembra giustificata l' ipotesi che il loro miglioramento sia effettuabile con preparazioni fosforate.

Tra le preparazioni fosforate quelle inorganiche meritano di essere abbandonate. Infatti, come dimostrò il *Zadik*, l' organismo animale non ha la proprietà di formare sinteticamente composti proteici fosforati quali sono necessari alla riparazione dei tessuti: i fosfati minerali non possono quindi partecipare alla sintesi organica che avviene nell' economia animale, e perciò od agiscono per la loro base metallica (ferro, calcio, manganese, ecc.); o non presentano che il vantaggio di essere polveri protettive ed assorbenti dei gas.

E passiamo alle preparazioni organiche di fosforo.

Il fosforo esiste nel nostro organismo in forma organica nelle nucleine e pseudo-nucleine, nelle lecitine, e nell' acido fosfoglicerico. Ora riassumo le nostre cognizioni, in vero ancora incomplete, sul comportamento di queste tre sostanze nel nostro organismo.

La nucleina, e specialmente quella proveniente dalla caseina, nel processo di digestione si scinde dando per ultimo prodotto l' acido fosforico il quale è quindi eliminato in forma inorganica colle orine: però secondo le ricerche di *Marcuse* confermate da *Steinitz* e da *Zadik* piccola parte del fosforo nucleinico verrebbe assimilato: ma ancora non si sa sotto quale forma organica succeda questa assimilazione. Molto probabilmente, siccome alcune nucleine contengono lecitina o lecitalbumina, come ha dimostrato *Liebermann*, si può ammettere che codesta assimilazione avvenga per il tramite dell' etere dell' acido fosfoglicerico.

Mentre è ancora *sub judice* la questione della scissione in acido fosfoglicerico di alcune nucleine (quelle del fegato e dei reni p. es.) detto acido fosfoglicerico rappresenta (assieme alla colina ed agli acidi grassi) il prodotto di decomposizione delle lecitine sotto l' azione dei fermenti digestivi dell' intestino. L' acido fosfoglicerico messo in libertà dalla lecitina verrebbe, come dimostrarono *Hasebreck*, *Bokai* e *Marfori*, assorbito inalterato perchè non si troverebbe in forma di fosfati nelle feci.

Quindi l' acido fosfoglicerico, e per esso i glicerofosfati rappresenterebbero finora farmacologicamente la combinazione organica di fosforo più facilmente assorbibile ed assimilabile per la via della bocca.

Per consiglio del mio Maestro il professore *Bufalini*, mi sono occupato di un nuovo preparato organico di fosforo estratto da alcuni tuberi ed introdotto recentemente in terapia col nome di *fitina*, il quale almeno teoricamente ed anche in base a ricerche più o meno disinteressate dovrebbe competere con i glicerofosfati nella cura fosforganica razionale. È un sale calcico-magnesiaco dell'acido essimetilendifosforico: si presenta sotto forma di polvere bianca amorfa e si somministra in ovoidi di $^1/_4$ di grammo cadauno.

Io mi sono prefisso di calcolare in animali da esperimento tenuti a dieta costante, e precisamente in conigli, quanto fosforo della fitina somministrata fosse eliminato per la via renale, quanto con le feci e quanto venisse assorbito ed utilizzato.

Prima di cominciare la somministrazione della fitina ho dosato per parecchi giorni consecutivi il fosforo delle orine e delle feci; poscia ho somministrato ai diversi conigli per 1-2-3-4 giorni consecutivi, giornalmente $^1/_2$ grammo di fitina corrispondente a cg. 11 circa di anidride fosforica.

Per ovviare alla deficiente acidità dello stomaco del coniglio ho somministrato il preparato col veicolo del succo gastrico artificiale. Naturalmente durante e nei giorni consecutivi alla somministrazione della fitina ho continuato i dosaggi giornalieri del fosforo orinario e fecale.

I metodi da me usati per i dosaggi del fosforo furono per l'orina quello consueto dell'acetato di uranio e ferrocianuro potassico, per le feci incenerite con carbonato sodico e nitrato potassico quello della miscela ammonico-magnesiaca previo trattamento con reattivo molibdico e nitrato ammonico. Mi sono anche occupato di ricercare nelle orine la eventuale esistenza di acido fosfoglicerico col metodo di *Salkowsky* e *Leube*, addottato anche da *Marfori*. Ho cioè eliminato da una data quantità di orina ogni traccia di fosfati avvalendomi del latte di calce e cloruro di calce e poscia di ammoniaca e miscela ammonico-magnesiaca: poi acidificai fortemente il filtrato dell'estratto idroalcoolico con acido solforico per scomporre l'eventuale acido fosfoglicerico e infine ricercai nel liquido residuante il fosforo col solito mezzo della miscela ammonico-magnesiaca.

A tale proposito dico subito che nei conigli normali non ho mai trovato traccia di acido fosfoglicerico nelle orine, mentre nelle orine di un coniglio durante la somministrazione della fitina furono trovate tracce lievi, ma evidenti di quest'acido.

Le medie dei risultati del bilancio fosforato dei conigli prima e sotto l'azione della fitina si riassumono in poche cifre e perciò le espongo.

Valori medi: in 50 gr. di orina prima della somministrazione di fitina, $P_2 O_5$ mg 50; in 50 gr. di orina sotto la somministrazione di

fitina, $P_2 O_5$ mg. 67,50; nell'orina totale giornaliera prima cg. 15, è durante la somministrazione cg. 22,50; nelle feci di 48 ore, prima cg. 7,97, durante cg. 17,02; rimanendo fissati nell'organismo cg. 2 di fitina, circa.

Sospesa la somministrazione della fitina, mentre il lieve aumento di $P_2 O_5$ delle orine scompare rapidamente ritornando la cifra normale la eliminazione aumentata di fosforo fecale continua per parecchi giorni consecutivi.

Risulta dalle poche cifre qui esposte che il P. somministrato ai conigli sotto forma di fitina è assorbito nel tubo digerente ma in gran parte eliminato con le feci.

La fitina quindi contiene il fosforo in combinazione organica facilmente assorbibile, ma solo in parte assimilabile: e si possono quindi classificare le preparazioni fosforate dal lato terapeutico positivamente utili, ma di utilità limitata.

Stradiotti. – *Paraganglio-precipitine e siero ipotensivo.* Comunicazione preventiva. (Non consegnato il manoscritto).

Il Vice-Segretario degli Atti
L. Picchi.

Domenico Cesare Bartolini, *Responsabile.*

[Dal R. Istituto Chirurgico di Firenze, diretto dal Prof. Enrico Burci].

SULLA QUESTIONE DELLE FIBRE ELASTICHE NEL CHELOIDE CICATRIZIALE.

(Con una tavola).

Dott. DOMENICO TADDEI
PRIMO ASSISTENTE E LIBERO DOCENTE DI PATOLOGIA CHIRURGICA.

Le ricerche, che espongo nel presente lavoro, sebbene dirette ad uno scopo assai limitato in confronto delle complesse questioni non ancora risolte sulla classificazione, sulla patogenesi, sulla istologia, sul trattamento del cheloide, dirette cioè particolarmente allo studio delle fibre elastiche nel cheloide cicatriziale, non mi sembrano prive di importanza per varie ragioni.

Esse sono come una appendice allo studio da me fatto sulla genesi e lo sviluppo delle fibre elastiche nei tessuti di cicatrice [1].

Esse mirano poi a risolvere una questione istologica, tuttora controversa tra i vari ricercatori, relativamente alla presenza ed alla importanza di fibre elastiche nel cheloide cicatriziale, tanto più che taluno (*Golldmann* (13)) ha recentemente creduto di poter spiegare la patogenesi, ancora così oscura del cheloide, con lesioni della trama elastica della cute.

Pochi dati bibliografici mi sembra conveniente di far precedere alle mie osservazioni personali limitandomi a brevi cenni su quelli, che meno interessano per gli scopi di queste ricerche, arrestandomi un po' più a lungo su quei dati, che

(1) Taddei, *Le fibre elastiche nei tessuti di cicatrice. Contributo allo studio della genesi e dello sviluppo delle fibre elastiche.* (Atti dell'Accad. med. di Ferrara, 8 marzo 1903).

sono più o meno direttamente attinenti alla questione, che ho impreso a studiare.

Il cheloide già distinto da *Alibert* (1), che primo lo descrisse e ne diede il nome, in cheloide vero o falso, è una produzione morbosa, che fu da molti ritenuta come neoplastica, mentre da altri fu considerata di natura infiammatoria. La sua patogenesi e la sua etiologia sono tuttora ignote.

La maggior parte degli autori, che si sono occupati dell'argomento, hanno rilevato che esiste una predisposizione allo sviluppo delle forme cheloidee per quanto essa sia assai variabile nei varî casi (nevrosi, scrofola, sifilide, disturbi del ricambio, gotta ecc.). Alcuni *Mariani* (21), *Mibelli* (22), *Secchi* (23), hanno pensato alla natura parassitaria del cheloide, ma le loro vedute non sono poi state confermate specialmente per quanto riguarda il cheloide falso.

Il cheloide falso, detto anche secondario o cicatriziale (*Velpeau* (2)), tumore verrucoso delle cicatrici (*Hawkins* (3)), vegetazione delle cicatrici (*Follin* (4)), è, come facilmente si comprende, più importante dal punto di vista chirurgico del cheloide vero, detto anche spontaneo (*Bazin* (5)), al quale hanno specialmente rivolto i loro studi i dermatologi.

A proposito del cheloide spontaneo io accennerò appena che taluno, *Hutchinson* (6), crede di doverne escludere l'esistenza, in quanto che sarebbero sempre esistite in precedenza cicatrici anche minime o lievi lesioni infiammatorie della cute: tale ipotesi sembra però doversi escludere se non per altro per le osservazioni fatte di numerosissimi cheloidi nello stesso individuo: 105: *Schwimmer* (7); 318: *De Amicis* (8).

Accennerò anche appena che il cheloide della nuca o acne cheloidea (*Bazin*) viene da molti descritto, e pare giustamente, come una varietà di cheloide spontaneo, *Mantegazza* (9), mentre altri osservatori vorrebbero fare di esso una forma nosologica a sè.

Non insisterò infine sulla questione se l'istogenesi e l'istologia delle varie forme di cheloide debbano essere ritenute simili o identiche tra loro.

Il cheloide cicatriziale dovrebbe secondo *Kaposi* (10), se-

guito in questa idea da *Schutz* (11), *Golldmann* (12) e altri, distinguersi dalla cicatrice ipertrofica : « *transitorisches keloid* » di *Unna* (28).

Come lo stesso *Kaposi* fa notare, la diagnosi clinica di queste varietà è talora impossibile, perchè non si riesce spesso a stabilire se sia invaso anche il tessuto sano, come sarebbe nel cheloide, o se sia solamente il tessuto di cicatrice, che si è sviluppato in modo abnorme.

Alcuni (*Babezin* (14)) hanno dimostrato che non è possibile neppure di stabilire una distinzione tra queste forme, anche tenendo conto dei varî dati istologici differenziali messi in campo e che sembrano più che altro in dipendenza dei varî stadi di sviluppo, nei quali furono osservate queste produzioni morbose.

Le molteplici osservazioni istologiche relative al tessuto, che costituisce il cheloide cicatriziale sono concordi nell'ammettere la presenza di una grande quantità di fibre connettivali, riunite fra loro in fasci e fra loro compresse. Questi fasci incrociantisi in vario senso sarebbero privi completamente o quasi d'elementi cellulari.

Alcuni (*Mantegazza* (10)) hanno osservato che i fascetti fibrosi nel cheloide cicatriziale non sarebbero di volume presso che eguale tra loro, come nel cheloide vero, ma predominerebbe in essi una grande irregolarità sia nella disposizione, sia nello sviluppo e nell'estensione.

I fasci fibrosi non sarebbero poi costituiti solo da fibre collagene; ma potrebbero trovarsi nel loro spessore anche cellule connettivali nei varî stadi della loro evoluzione.

Il *Golldmann* (13) invece ritiene come caratteristico del tessuto cheloideo il fatto di trovare dei fasci collageni, privi talora di struttura fibrillare, mancanti nel loro spessore di ogni specie d'elemento cellulare, provvisti d'un mantello periferico di elementi connettivali fusiformi. Questi fasci collageni decorrerebbero in direzione varia rispetto alla superficie cutanea: essi limiterebbero delle piccole maglie, nelle quali si trovano disposti i capillari.

Lo strato papillare del derma non sarebbe mai rispar-

miato da questo tessuto di nuova formazione secondo alcuni (*Mantegazza* (10).

Secondo *Kaposi* (11) e altri, la scomparsa dello strato papillare sarebbe un carattere, che varrebbe a differenziare il così detto cheloide vero dal falso: secondo *Golldmann* l'integrità dello strato papillare del derma varrebbe a differenziare il cheloide cicatriziale dalla cicatrice ipertrofica.

Gli osservatori sono, si può dire, concordi nel ritenere che i vasi sanguigni sieno nei primi periodi di evoluzione del cheloide abbastanza abbondanti e circondati di solito da elementi connettivali giovani, i quali avrebbero, secondo alcuni, un rapporto genetico cogli elementi delle pareti vasali; i vasi sanguigni vanno poi progressivamente diminuendo di numero (*Warren* (15), *Deneriaz* (16), *Leloir* e *Vidal* (17), *Willms* (18), *Schutz* (19)).

Esposti così brevemente alcuni dati istologici, sui quali dovrò brevemente trattenermi nel riferire i reperti da me riscontrati, più specialmente credo opportuno di riferire quali concetti si hanno dai varî osservatori sul modo di comportarsi delle fibre elastiche nel cheloide cicatriziale.

La grande maggioranza degli autori era d'accordo nel ritenere che le fibre elastiche andassero distrutte nel campo della produzione cheloidea e che le fibre elastiche del derma cutaneo si limitassero alla periferia della produzione, dove starebbero a segnare i limiti tra parte sana e parte malata. Ma è bene convenire che uno studio molto accurato di questi elementi nello spessore e nelle vicinanze del cheloide non era stato praticato fino al lavoro del *Golldmann*.

Questo autore dall'esame delle fibre elastiche nel cheloide, è tratto a conclusioni sulla patogenesi della lesione, che meritano di essere brevemente riassunte.

Il *Golldmann*, come i precedenti osservatori, ammette che nello spessore della produzione cheloidea non esistano fibre elastiche: ma egli osservò delle sottili fibre elastiche decorrenti parallelamente all'epidermide negli strati connettivali sottoepidermici: esse potrebbero coll'andare del tempo formare una fitta rete elastica: esse però non costituirebbero una vera

rete subepiteliale, non manderebbero diramazioni nelle papille rudimentarie, che si formano solo tardivamente ed ai margini.

Anche alla periferia e negli strati profondi del cheloide, al limite di questo col tessuto adiposo sottocutaneo, esisterebbero fibre elastiche neoformate. Secondo il *Golldmann* il cheloide occupa lo strato reticolare del derma e sarebbe come avvolto in una capsula connettivale: sarebbe in questa che si svolgerebbe la neoproduzione elastica; le fibre neoformate proverrebbero dalle vecchie fibre periferiche del derma, dalle fibre che si trovano alla periferia dei follicoli piliferi circostanti e nei vasi sanguigni.

Si avrebbero delle sottili fibre, che a guisa di pennello o di coda crinita si spingerebbero nella capsula pericheloidea e si avrebbe l'impressione che queste fibre avessero la tendenza a spingersi nel tessuto cheloideo, ma che, giunte ai suoi confini, si ripiegassero e si perdessero alla sua periferia.

Sulla base di questi reperti così brevemente riassunti, ecco come il *Golldmann* ragiona per arrivare alla sua teoria sulla patogenesi del cheloide.

Secondo il *Golldmann* l'alterazione principale, che si osserva nel cheloide, è quella della trama elastica dello strato reticolare del derma, la quale s'accompagna ad una eccessiva produzione collagena. Questo eccesso di produzione collagena sarebbe secondario e compensativo della mancata presenza e funzione delle fibre elastiche.

Il cheloide cicatriziale sarebbe dovuto al fatto che le fibre elastiche rigenerate in una cicatrice, spiccatamente sensibili di fronte alle cause nocive, verrebbero primitivamente lese e il connettivo neoformato supplirebbe alla lesione elastica colla iperproduzione collagena. « Das Keloid — egli dice — (pag. 603) « verhält sich zur Haut wie das Aneurisma zur Arterie ». Il cheloide cresce finchè è ristabilito l'equilibrio alterato per la mancanza della trama elastica, finchè cioè lo stipamento delle fibre collagene e lo strato capsuliforme di connettivo ricco di fibre elastiche è sufficiente a proteggere la cute dalle azioni meccaniche esterne, a compiere cioè l'ufficio normalmente devoluto alla trama elastica del derma.

Per particolari anomalie forse congenite e per la speciale vulnerabilità del tessuto elastico avverrebbe che, quando il cheloide si estirpa, si creano condizioni tali nella trama elastica che questa non rigenera ed il cheloide recidiva, come è noto che di solito avviene.

Prima d'entrare nel merito e nella discussione di queste ipotesi, credo opportuno di esporre i resultati delle mie ricerche.

Dal 1899 ad oggi non è stato possibile nè al mio maestro, nè a me di raccogliere che quattro cheloidi cicatriziali. Questa scarsezza di materiale di ricerca è facilmente spiegabile se si tien conto in primo luogo che il cheloide cicatriziale rappresenta una evenienza clinica non frequente, in secondo luogo che non è facile (stante le riserve che in coscienza si debbono fare) che gli individui, i quali ne sono affetti, si decidano a permetterne l'asportazione, anche perchè le sofferenze spesso non giustificano una operazione chirurgica, pur non tenendo conto della facile recidiva sulla cicatrice.

Mi sembra inutile il riferire per esteso le storie cliniche e gli esami clinici che furono fatti sui pazienti, affetti dai cheloidi cicatriziali, che potei studiare. Bastanti mi sembrano i seguenti dati principali:

1° Cheloide della regione sternale consecutivo ad ustione, lungo 7 centimetri, largo circa 2 centimetri, di forma elissoide con propaggini laterali, datante da un anno, in un giovane di anni 22.

2° Cheloide della regione sopraclaveare destra consecutivo ad ustione datante da mesi 19, in un giovanetto di 14 anni. Il cheloide è lungo 3 centimetri, largo 2 $^1/_2$ di forma ovalare con qualche propaggine periferica.

3° Cheloide della regione anteriore del collo, consecutivo ad ustione, datante da due anni e estirpato ad un ragazzo di 6 anni.

4° Cheloide della guancia destra, della grandezza e della forma di una grossa mandorla consecutivo ad una incisione chirurgica, praticata 2 $^1/_2$ anni prima per ascesso sottocutaneo.

La tecnica istologica da me usata per le presenti ricerche è analoga a quella da me seguìta per lo studio istologico dei tessuti di cicatrice. Dirò solamente che ho usato sempre fissazioni in alcool, sublimato, *Flemming:* inclusioni in paraffina; che ho sempre praticato sezioni perpendicolari allo strato epidermico, colorazione con carminio-allume ed orceina (metodo *Unna-Taenzer-Livini*).

Rimandando chi volesse conoscere i più minuti particolari tecnici al suaccennato lavoro, entro senz'altro a riferire assai brevemente le mie osservazioni.

L'epidermide è costituita nei cheloidi da me studiati di un epitelio pluristratificato, senza accenno ad infossamenti e rilievi papillari, se non nelle parti più periferiche. Il suo spessore è relativamente poco vario nei varî casi e nei varî punti di ciascuno.

Gli elementi epiteliali hanno caratteri del tutto normali. Lo strato corneo è ora più, ora meno sviluppato, ma, al contrario di quanto osservò il *Golldmann*, sempre evidente anche nelle parti mediane.

È notevole ancora il fatto che in alcuni punti della periferia, mentre l'aspetto istologico del tessuto circostante parrebbe di far credere di osservare derma con caratteri normali, l'epidermide presenta invece i caratteri ora accennati di epidermide cicatriziale.

Solo nelle porzioni più periferiche si possono osservare pochi follicoli piliferi e ghiandole sebacee e sudoripare.

Nel tessuto sottostante, compreso nei limiti segnati superficialmente dall'epidermide cicatriziale e profondamente dal derma normale circostante, nel quale esiste ben sviluppata e colorata la rete elastica coi soliti caratteri, non mi è stato possibile di riconoscere differenze istologiche qualitative, che potessero mettersi in relazione coll'età dei singoli cheloidi. Le differenze quantitative o meglio di volume non possono, come facilmente si intende, costituire un elemento di qualche valore.

In ogni cheloide si hanno piuttosto notevoli variazioni a seconda che si studiano le porzioni più superficiali, corrispondenti allo strato papillare del derma circostante, o quelle pro-

fonde, corrispondenti allo strato reticolare, ed in ciascuna di queste sedi a seconda che si studiano le porzioni più centrali o quelle più periferiche.

Negli strati più superficiali esiste un tessuto connettivo adulto con cellule connettivali adulte e numerose fibre collagene ben distinte tra loro, abbastanza ricco di piccoli vasi sanguigni.

Le cellule e le fibre hanno un decorso irregolare, ma prevalentemente parallelo alla superficie epidermica. Alla periferia, dove esistono rudimenti di papille, gli elementi connettivali e le fibre presentano un decorso piuttosto obliquo o decisamente ascendente.

Tutti questi elementi presentano caratteri istologici per nulla diversi da quelli che si riscontrano nelle comuni cicatrici cutanee.

In qualche punto quasi insensibilmente, in altri punti abbastanza bruscamente, si passa dalle parti più profonde di questo connettivo sottoepiteliale, di spessore del resto assai variabile, in quel tessuto, che ora descriverò e che solo per brevità chiamerò: cheloideo.

Lo stesso passaggio più o meno graduale esiste tra il tessuto connettivo, che si continua direttamente alla periferia con lo strato reticolare del derma circostante ed il tessuto cosidetto cheloideo, posto più centralmente.

Questo connettivo situato negli strati periferici del cheloide presenta caratteri istologici del tutto analoghi a quelli riscontrati negli strati superficiali (Fig. 1).

Esaminando i tratti di passaggio tra questo connettivo ricco di fibre collagene esistente sotto l'epitelio cicatriziale e alla periferia negli strati profondi ed il tessuto, che occupa le sedi più centrali, si nota che il numero degli elementi connettivali va diminuendo, le fibre collagene vanno invece aumentando e riunendosi parallelamente in fasci, più o meno compresse, ma sempre distinte tra loro.

Questi fasci con struttura evidentemente fibrillare decorrono per lo più parallelamente alla superficie epidermica; lo spessore loro è piuttosto variabile. Nello spessore dei fasci è

possibile riconoscere talora qua e là degli elementi a nucleo allungato, fusiforme o quasi a bastoncino, uniformemente colorato e talora anche intensamente, con protoplasma a limiti non bene definiti.

Questi fascetti collageni sono divisi tra loro da tramezzi costituiti di cellule e fibre connettivali ben distinte tra loro, a caratteri istologici normali: in questi tramezzi fibro-cellulari decorrono, benchè in numero scarso, i vasi sanguigni.

A mano a mano che si porta l'osservazione verso le porzioni più centrali, la disposizione del tessuto a fasci divisi da tramezzi fibro-cellulari si fa sempre più evidente. Nello stesso tempo i fasci collageni vanno perdendo quasi completamente la fibrillazione, essi assumono una struttura assolutamente omogenea: il loro calibro si fa meno irregolare, la loro direzione assai varia; essi si intrecciano tra loro nel modo più irregolare.

Nello spessore di ciascun fascio scompare del tutto ogni traccia di elementi cellulari. Invece gli elementi e le fibre collagene, che dividono tra loro questi cordoni, conservano i caratteri normali ben netti: i vasi sanguigni decorrenti in questi tramezzi sono molto scarsi.

Colla triplice colorazione dell' *Apathy* (emateina, rubin S, picrato d' ammonio), la quale colora il tessuto collageno in rosso, ho potuto notare di solito che ogni cordone si presenta, nelle sue porzioni più centrali specialmente, colorato uniformemente in giallo: tale colorazione va sfumando ai margini nel colorito rosso, che è quello che si osserva nelle fibre dei tramezzi interposti tra i cordoni.

La estensione di questo tessuto, cosidetto cheloideo, è assai variabile nei varî cheloidi. In alcune sezioni esso occupa quasi totalmente l'estensione segnata dall'epidermide cicatriziale; in altri esso è limitato ad un' area centrale più o meno grande ed irregolare, ma circondata alla periferia da connettivo adulto, che differisce dal normale solo per una maggiore quantità di fibre connettive e che si continua col connettivo del derma. Queste differenze si osservano non solo nei vari cheloidi da me studiati, ma anche nelle varie sezioni di uno stesso pezzo.

Il tessuto cheloideo è poi di solito diviso dal connettivo adiposo sottocutaneo da uno strato di connettivo coi comuni caratteri di quello adulto o cicatriziale, il quale si trasforma verso l'alto in modo più o meno regolare nel tessuto cheloideo.

Come mi sembra di essere riuscito da questa descrizione che sono venuto facendo, non si deve ritenere che il tessuto cheloideo sia circondato da una capsula connettivale. La trasformazione dei caratteri del connettivo circostante in quello cheloideo avviene in modo irregolare.

Esistono, ad esempio, in alcuni punti delle propaggini cellulo-fibrose, che si spingono dalla periferia verso le porzioni centrali, che si alternano con propaggini a struttura cheloidea, le quali si spingono verso la periferia.

Il decorso delle cellule e delle fibre connettivali nel tessuto circostante non è concentrico, ma piuttosto parallelo alla superficie epidermica.

Premessa la descrizione di questi reperti, è venuto ora il momento di studiare come si comportino le fibre elastiche.

Come nelle cicatrici cutanee comuni, guarite di prima o di seconda intenzione, i fatti variano a seconda che si prendono in considerazione gli strati superficiali o quelli profondi e di ciascuno dei cheloidi le porzioni periferiche o centrali.

Nello strato connettivale sottoepidermico nelle porzioni periferiche si nota che la trama elastica del derma normale si modifica abbastanza gradualmente, presso a poco in corrispondenza del punto dove l'epitelio cutaneo assume i caratteri di epitelio cicatriziale.

Le fibre elastiche neoformate sottoepidermiche sono sottili, lineari o poco ondulate, provviste poco o punto di ramificazioni.

Essendo disposte in senso prevalentemente parallelo alle cellule e alle fibre connettivali e quindi all'epitelio cicatriziale, la loro continuità può essere talora seguita per lunghi tratti nelle sezioni perpendicolari alla cute.

Le fibre appaiono più numerose, più sottili, meno lunghe negli strati immediatamente sottostanti all'epitelio: queste

specialmente seguono la direzione dello strato epiteliale; sono di solito orizzontali o leggermente ascendenti nei rudimenti papillari periferici. A mano a mano che si procede coll'esame verso le porzioni sottoepiteliali mediane si vede che le fibre elastiche neoformate esistono sempre, per quanto si presentino progressivamente più esili, meno allungate e tortuose, affilate alle estremità, talora più o meno completamente aderenti alla periferia degli elementi connettivali, si mostrino cioè in fasi meno evolute di sviluppo.

Nelle parti più profonde e periferiche, dove esiste connettivo con caratteri assai vicini a quelli del comune connettivo adulto cicatriziale, si hanno pure evidenti fibre elastiche di neoformazione più o meno abbondanti ed evolute.

In certi tratti la rete elastica del derma circostante appare, specialmente coll'esame a piccolo o medio ingrandimento, come bruscamente interrotta.

L'esame a forte ingrandimento (immersione $^1/_{12}$) ha dimostrato che in questo tessuto connettivo a struttura che si potrebbe dire normale, se non si considerasse la quantità esuberante di fibre collagene, esistono quasi sempre fibre elastiche rigenerate, per quanto talora giovanissime (Fig. 1).

Le fibrille meno evolute hanno i caratteri ed i rapporti cogli elementi connettivali, già da me riscontrati e descritti nei tessuti di cicatrice (loc. cit.). Qui ripeterò solo che le fibrille più giovani sono esili, a struttura omogenea, affilate alle estremità, in intimi rapporti colla periferia degli elementi connettivali o coi loro prolungamenti: le fibrille più evolute sono invece più lunghe, poco serpiginose, decorrenti nella direzione degli elementi connettivali, prive completamente o quasi di ramificazioni e, quando queste esistono, senza ispessimenti nodali.

Passando dal tessuto connettivale circostante, in quello cosidetto cheloideo, si vede più o meno progressivamente diminuire il volume, la lunghezza delle fibre elastiche, finchè nelle parti centrali di questo tessuto non si riesce più a metterne in evidenza con sicurezza. Dico con sicurezza perchè, se nello spessore dei fasci collageni a struttura omogenea

manca ogni traccia di fibre elastiche, in rapporto colla periferia del protoplasma o coi prolungamenti delle cellule dei tramezzi fibro-cellulari, interposti fra i fasci, si possono riconoscere delle lineole, aventi una *nuance* di colorazione più bruna di quella delle fibre collagene, che mi fece sempre pensare se non si trattasse di elementi elastici insufficientemente suscettibili di assumere la tinzione specifica.

A parte queste forme incerte, debbo però dire che alla periferia del tessuto così detto cheloideo nel terzo cheloide potei dimostrare evidenti fibre elastiche, ora giovani, ora più evolute, anche nei tramezzi fibro-cellulari interposti tra i cordoni collageni omogenei (Fig. 2 e 3).

Per terminare questa descrizione istologica dirò che, nello strato di confine tra produzione cheloidea e tessuto sottocutaneo, esistono specialmente alla periferia, ma anche nelle parti centrali, fibre elastiche di solito notevolmente evolute.

* * *

Questi reperti sommariamente riassunti meritano alcune parole di interpretazione e alcune considerazioni.

Innanzi tutto io credo di essere nel vero ritenendo che tutte le porzioni di tessuto compreso superficialmente entro i limiti segnati dall'epitelio cicatriziale e profondamente dal derma normale ricco della sua rete elastica, si debbano considerare come neoproduzione cheloidea e non si debba, come vuole taluno, considerare come neoproduzione morbosa solamente quella costituita da quel tessuto più centrale così detto cheloideo.

Ho già accennato come varî osservatori (*Kaposi*, *Schutz*, *Villms*, *Golldmann* ecc.) abbiano ritenuto che specialmente colpiti siano gli strati corrispondenti alla *pars reticularis* del derma. I miei preparati fanno pure ritenere che in questa sede esista quella particolare alterazione del connettivo cicatriziale di neoformazione, sull'essenza della quale dovrò tra poco occuparmi, ma non escludono che anche il connettivo

periferico e quello sotto-epiteliale neoformati non facciano parte essenziale della produzione morbosa.

La impossibilità di stabilire un limite netto tra il tessuto cosidetto cheloideo e il connettivo neoformato circostante, i fatti evidenti di trasformazione più o meno graduale del secondo nel primo stanno a dimostrare, secondo me, come quello centrale rappresenti solamente uno stadio più avanzato del male.

Varî ricercatori hanno potuto infatti stabilire che nei primi tempi dell'evoluzione di una cicatrice, anche se essa si svilupperà in seguito come cheloide, non esistono differenze nel processo di neoproduzione connettivale. È solo tardivamente che in essa si svolgono i fatti che caratterizzano il cheloide.

Varî fatti dimostrano chiaramente che l'alterazione primitiva che caratterizza il cheloide cicatriziale è quella alla quale va incontro il connettivo di neoformazione esuberantemente prodottosi.

La eccessiva produzione di fibre collagene invocata da taluno non sembra sufficiente da sola a spiegare tutti i fatti che si osservano. Oltre che da tale iperproduzione collagena [1] il cheloide è caratterizzato da una particolare alterazione, alla quale vanno incontro gli elementi e le fibre connettivali.

Questa alterazione comincia nelle parti più centrali e profonde del connettivo di cicatrice neoformatosi in modo eccessivo: essa è segnata dallo stipamento degli elementi e delle abbondanti fibre connettivali neoformate in cordoni o fasci fibrillari privi di vasi sanguigni; poi le fibre si fondono tra loro nel campo di questi cordoni, che assumono così un aspetto omogeneo; gli elementi cellulari compresi nel loro spessore diminuiscono di numero, fino a scomparire; il protoplasma di questi elementi perde i suoi limiti, i nuclei vanno in

---

[1] Senza voler entrare nella questione assai complessa del meccanismo genetico delle fibre collagene, io credo, tenendo conto dei fatti osservati in questi preparati, come in quelli dei tessuti di cicatrice da me studiati, di dovermi associare all'ipotesi che le fibre collagene siano una produzione del protoplasma degli elementi cellulari adulti del connettivo.

cromatolisi e perdono infine ogni affinità colorante per i colori nucleari.

Questa alterazione del connettivo è dimostrata anche dalla particolare colorazione, che i cordoni omogenei assumono, specialmente nelle parti centrali, col metodo dell' *Apathy*.

Tenendo conto del fatto che questi cordoni omogenei si mantengono divisi fra loro per opera di tramezzi, costituiti da elementi e fibre connettivali con caratteri istologici normali e che è solo in questi tramezzi che si osservano, per quanto scarsi, i vasi sanguigni, sorge il sospetto che l'alterazione del connettivo cicatriziale sia in rapporto di causa ad effetto colla insufficiente irrorazione sanguigna. E questo concetto è avvalorato dal fatto che quegli osservatori, i quali ebbero modo di studiare cheloidi nei primi periodi della loro evoluzione, constatarono, come ho già accennato, che un rapporto genetico esiste fra elementi di neoformazione connettivale e vasi sanguigni.

Qualunque sia la causa e l' essenza di questa indubbia alterazione, che colpisce il connettivo di cicatrice cominciando dalle parti più profonde e centrali, io credo di aver ragione di sostenere che la mancanza di fibre elastiche che si osserva nel tessuto cosidetto cheloideo non è che una conseguenza dell'alterazione, che colpisce gli elementi connettivali e non già, come sostiene il *Golldmann*, il fatto primitivo e causale del cheloide.

Le osservazioni da me compiute nei cheloidi cicatriziali sulle fibre elastiche di neoformazione in quei tratti dove esiste tessuto connettivale adulto con caratteri normali, confermano pienamente le conclusioni tratte nel mio studio sulla genesi delle fibre elastiche nelle comuni cicatrici. Innanzi tutto riferendomi alle osservazioni da me fatte nelle cicatrici cutanee guarite per prima o per seconda intenzione (loc. cit.), debbo constatare che le fibre elastiche neoformate, nello stato sottoepiteliale o alla periferia del cheloide cicatriziale si presentano nelle sedi e coi caratteri fondamentali, che si riscontrano nelle comuni cicatrici.

In secondo luogo io credo di aver ragione di confermare

che gli elementi connettivali adulti si debbono considerare come i veri elementi elastogeni. È superfluo che io qui mi diffonda sui fatti, che inducono a questa conclusione: poichè tali fatti osservati nel caso dei cheloidi cicatriziali sono identici a quelli riscontrati nei comuni tessuti di cicatrice, rimando al mio citato lavoro chi volesse approfondire la questione [1].

Io credo piuttosto conveniente di fermarmi un momento a dimostrare che le ipotesi sulla genesi delle fibre elastiche neoformate alla periferia del cheloide ammesse dal *Golldmann*, non possono essere sostenute. Il *Golldmann* oltre che una neoproduzione elastica nelle pareti dei vasi sanguigni, che da me, nei preparati, che servirono per questo lavoro, non fu mai osservata, ammette che le fibre elastiche possano originare dalle fibre preesistenti del derma e dalle fibre elastiche, che costituiscono come un mantello ai follicoli piliferi.

Intorno ai follicoli io non sono riuscito mai a trovare fibre elastiche, che potessero interpretarsi come neoformate: essi sono del resto di solito nel cheloide cicatriziale abbastanza lontani ed indipendenti dalle sedi di neoproduzione elastica.

Riguardo poi alle fibre, che il *Golldmann* dice provenire dai monconi delle fibre dermiche preesistenti (io pure ho potuto osservare delle fibre elastiche con caratteri analoghi a quelli descritti dal *Golldmann* stesso), esse sono evidentemente fibre rigenerate, ma già notevolmente evolute, che hanno assunto solo secondariamente rapporti di contiguità, più spesso che di vera continuità, colle fibre circostanti del derma. La descrizione stessa che dà il *Golldmann* (fasci di fibre elastiche pennelliformi o a guisa di coda crinita, che si staccano dalle fibre dermiche e si spingono più o meno centralmente) mostra che egli interpretò come fibre elastiche giovani, fibre ormai

[1] Mi piace a questo proposito di accennare che le mie conclusioni sulla origine cellulare delle fibre elastiche furono confermate da varî ricercatori in questi ultimi tempi. Vedi specialmente: VIGLIANI, *Contributo allo studio dello sviluppo delle fibre elastiche nelle cartilagini*. (Lo Sperimentale, anno LXIII, pag. 222, 1904, fasc. 2).

abbastanza evolute, mentre è evidente che si debbono considerare come fibre giovani solo quelle fibrille esilissime, omogenee, lineari, affilate alle estremità, lunghe non più della maggior lunghezza degli elementi connettivali adulti, le quali poi ingrandiscono e si allungano in stadi successivi di sviluppo per fusione specialmente delle loro estremità con fibre vicine.

Varî fatti dimostrano ancora che, se per avere una neoproduzione elastica è necessaria la presenza degli elementi elastogeni e cioè di elementi connettivali adulti normali, la mancanza di fibre elastiche nel tessuto così detto cheloideo è secondaria alla alterazione che ha colpito gli elementi connettivali stessi.

Le sedi ed i caratteri della neoproduzione, elastica nei cheloidi da me studiati, non diversificano essenzialmente, come ho già accennato, da quelle, che si osservano in cicatrici antiche e nelle quali il processo evolutivo del connettivo neoformato si compì secondo la norma. Anche in cicatrici antiche di tre anni di età guarite per prima intenzione (vedi loc. cit.) io ho infatti potuto osservare dei tratti centrali abbastanza estesi, nei quali mancava ogni traccia di neoproduzione elastica: questa invece si osservava chiaramente, come nei cheloidi, in tutta l'estensione dello strato sottoepiteliale e alla periferia negli strati profondi.

Avendo riconosciuto che nelle parti centrali del cheloide il tessuto è morfologicamente alterato e che è qui specialmente, che si osserva una mancanza assoluta di fibre elastiche di neoformazione, essendo stabilito che l'elastogenesi rappresenta una proprietà fisiologica o meglio una attività vitale degli elementi adulti connettivali neoformati, è ovvio il concludere che la mancata produzione elastica debba dipendere dall'alterazione connettivale e non quella da questa.

Del resto alcuni fatti da me osservati mi sembra che permettano ulteriori deduzioni. Ho infatti notato che nei tramezzi fibrocellulari interposti ai cordoni dove gli elementi connettivali hanno caratteri istologici normali, io ho potuto osservare nel cheloide del collo N. 3 una neoformazione elastica,

che raggiungeva anche un discreto grado di evoluzione. Questo fatto, mentre conferma le mie vedute sul meccanismo genetico delle fibre elastiche, dimostra anche che gli elementi connettivi con caratteri normali hanno potuto conservare la loro attività elastogenetica, sebbene interposti fra tessuto alterato.

L'altra osservazione, da me fatta negli stessi tramezzi fibrocellulari, di forme, che potrebbero essere interpretate come giovani fibrille elastiche, incapaci di assumere completamente le tinzioni specifiche, potrebbe con verosimiglianza far ritenere che la lesione, che colpisce il tessuto neoformato, vada progressivamente invadendo le fibre connettivali ed elastiche prodotte dalle cellule conservanti morfologicamente ancora un aspetto normale.

Sebbene i fatti colle relative considerazioni finora portate in appoggio del mio concetto siano, secondo me, abbastanza dimostrativi, pure qualche altra osservazione io credo di dover fare alle vedute del *Golldmann*.

Se la neoproduzione cheloidea dipendesse veramente da una alterazione primitiva delle fibre elastiche, questa dovrebbe verisimilmente manifestarsi non solo con un deficiente sviluppo di fibre elastiche, ma anche con qualche modificazione nei caratteri delle fibre neoformate. Al contrario queste hanno caratteri del tutto identici alle fibrille sviluppatesi in cicatrici evolute secondo la norma: alla periferia dei cheloidi da me studiati manca ogni traccia di fatti degenerativi delle fibre elastiche.

D'altra parte, mentre non si riesce bene a comprendere in qual modo la neoproduzione connettivale esuberante del cheloide riesca a compensare la funzione delle fibre elastiche rigenerate in numero insufficiente, io credo opportuno di rilevare che il paragone fatto dal *Golldmann* tra cheloide ed aneurisma non può essere logicamente preso in considerazione, perchè i termini di confronto sono troppo lontani per poter essere avvicinati.

Anch'io, come il *Golldmann*, accetto le vedute di *Unna* (9) e *Zenthoefer*, (27) i quali considerano le fibre elastiche della

cute come elementi di protezione e di difesa della cute stessa dalle azioni meccaniche intrinseche o estrinseche all'organismo: anzi io credo opportuno di richiamare qui una delle conclusioni del mio già citato lavoro e cioè che le cellule elastogene producono fibre elastiche solo là dove esistono necessità fisiologiche; ma questo concetto non giustifica il confronto tra cheloide e aneurisma e non mi sembra che possa appoggiare l'ipotesi che l'essenza del cheloide consista in una alterazione primitiva delle fibre elastiche.

I limiti di queste mie ricerche sarebbero certamente oltrepassati se, sulla base delle osservazioni da me compiute, io volessi tentare di spiegare le ragioni della disposizione locale o generale di certi individui alle forme cheloidee, del facile arresto di sviluppo del cheloide giunto a un certo grado di sviluppo, della recidiva, che di solito segue alla estirpazione cruenta.

I fatti osservati mi porterebbero a ritenere che a un certo momento il cheloide si arresti nel suo accrescimento non per la compressione del tessuto circostante, respinto dalla produzione cheloidea, come vuole *Unna*, non avendo io mai notato nei miei casi reperti, che depongano per l'importanza di tale compressione; e neppure posso ammettere che l'arresto di sviluppo avvenga quando si è ristabilito l'equilibrio tra iperproduzione collagena ed insufficiente neoproduzione elastica, come vuole il *Golldmann*, sui concetti del quale credo di essermi trattenuto abbastanza per dimostrarli inaccettabili.

Io piuttosto mi avvicinerei all'ipotesi di *Willms* (18) nel senso che le cellule connettivali diminuiscono la loro attività di neoproduzione di fibre collagene, non tanto però, come vorrebbe il *Willms*, per la compressione delle cellule da parte delle fibre iperprodotte, quanto piuttosto in rapporto colla progressiva diminuzione della irrorazione sanguigna.

Sulla questione della recidiva del cheloide dopo l'asportazione, mentre è necessario ammettere una particolare disposizione generale e locale negl'individui affetti da questa forma morbosa, mi sembra di dover rifiutare l'ipotesi del *Golldmann* e cioè la speciale vulnerabilità del tessuto elastico del derma,

ammessa senza l'appoggio di osservazioni di qualche valore: io piuttosto credo di potermi avvicinare ai concetti espressi da *Willms* e da *Schutz*. *Willms* ammette che esista nelle cellule connettive una deviazione delle loro normali attività fisiologiche (iperproduzione di fibre collagene e mancata produzione di fibre elastiche) e *Schutz* pensa che si debba tener conto della particolare alterazione, alla quale va incontro nel cheloide il connettivo di neoformazione.

Del resto piuttosto che portare un contributo di bizantinismo scientifico, aggiungendo nuove ipotesi non suffragate da fatti sicuri a quelle numerose finora emesse, che hanno di solito servito a spostare i termini delle questioni relative al cheloide senza risolverle, io credo di concludere confessando l'insufficienza nostra a spiegare per ora questi problemi, il cui fondamento deve risiedere con ogni verosimiglianza nella conoscenza dell'agente etiologico del cheloide tuttora ignoto.

Dalle osservazioni compiute, dalla critica dei fatti io credo di poter ritenere come sicure le seguenti conclusioni:

Il cheloide cicatriziale è caratterizzato da una iperproduzione di tessuto collageno e da una alterazione particolare, le cui fasi ho sopra descritte, alla quale il tessuto neoformato va incontro, cominciando dalle porzioni più centrali.

Conseguentemente alle alterazioni degli elementi connettivali manca nel cheloide cicatriziale, nelle sedi più gravemente colpite, una neoproduzione di fibre elastiche. Dove esiste tessuto neoformato, che per i suoi caratteri s'avvicina al tessuto connettivo cicatriziale adulto evoluto normalmente, si può osservare in sedi analoghe a quelle delle comuni cicatrici guarite per prima o per seconda intenzione, una più o meno abbondante rigenerazione di fibre elastiche.

Il meccanismo di rigenerazione di queste fibre elastiche è identico a quello già da me riconosciuto nei tessuti di cicatrice e cioè le fibrille elastiche di rigenerazione appaiono primitivamente come esili fibrille omogenee e sono un prodotto del protoplasma degli elementi connettivali adulti normali.

Le presenti ricerche, mentre confermano che si deve

escludere ogni importanza per la rigenerazione elastica alle fibre adulte del derma circostante, fanno ritenere inaccettabile il concetto che la patogenesi del cheloide cicatriziale possa spiegarsi con una alterazione primitiva, che colpisca la rete elastica del derma cutaneo.

Firenze, Marzo 1905.

I resultati delle presenti ricerche furono comunicati ed illustrati dalla dimostrazione di preparati istologici all'Accademia medico-fisica fiorentina nella seduta del 16 marzo 1895.

Bibliografia.

1. ALIBERT, Description des maladies de la peau. Paris, 1814. Monographie des dermatoses ou précis théorique et pratique des maladies de la peau. Tom. II, Paris, 1832.
2. VELPEAU, Leçons sur la nature et les traitements de la chéloide. (Gazette des hôpitaux, 1845).
3. HAWKINS, Frorieps's Notizen, 1842.
4. FOLLIN, Études sur les vegetations des cicatrices. (Gazette des hôpitaux, 1849).
5. BAZIN, Art. Chéloide nel Dict. encycl. des Sc. méd. 1874.
6. HUTCHINSON, Ricerche sul cheloide. (Medic. Times and Gazette, maggio 1885).
7. SCHWIMMER, Das multiple Keloid. (Archiv f. Dermat. und Syphilis, 1880).
8. DE AMICIS, Sur un cas très rare de chéloide spontanée multiple observée sur une femme névropathique. (Cong. intern. de Dermat. et Syphil., 1890).
9. UNNA, Die Histopathologie der Hautkrankheiten, 1894.
10. MANTEGAZZA, Del cheloide. Tesi di libera docenza. (Giorn. ital. delle malattie vener. e della pelle, Fasc. V, 1897).
11. KAPOSI, Pathologie et traitement des maladies de la peau. Traduit et annoté par Besnier et Doyon, 1891.
12. SCHUTZ, Ein Fall von sogenannten wahren Keloid comhinirt mit Narben-Keloid. (Arch. f. Dermat. und Syphil., 1894).
13. GOLLDMANN, Zur pathogenese und Therapie des Keloids. Ein Beitrag zur Pathologie der Narbe. (Chirurgen Kongress., 1901, Bruns Beiträge z. Klin. Chirurg., 1901).
14. BABEZIN, Ein Beitrag zur Histologie des Keloids. (Vierteljahrsschrift f. Dermat. und Syphil., Vol. 12, 1880).

Fig. 1ª

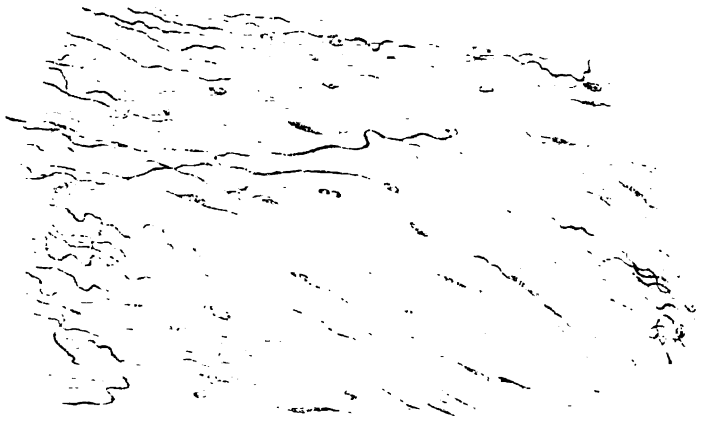


Fig. 2ª

Fig. 3ª

Taddei — *Sulla questione delle fibre elastiche nel cheloide cicatriziale*

15. WARREN, Sitzungsbericht der K. Academie der Wissensch. Wien., 1868.
16. DENERIAZ, Étude sur la chéloide. (Revue médic. de la Suisse romande, Genève, 1887, Thèse de doctorat, Berne).
17. LELOIR et VIDAL, De la chéloide, Symptomathologie et anatomie pathologique. (Annales de Dermat. et Syphil., 1880).
18. WILLMS, Bruns Beiträge z. klin. Chirurgie, 1899.
19. THORN, Langembeck's Archiv, 1896.
20. DELPECH, Contribution à l'étude de la chéloide. (Thèse de Paris).
21. MARCACCI, Dermatite cheloidiena della nuca. (Giorn. ital. delle malattie vener. e della pelle, 1887).
22. MIBELLI, Sul cheloide aceneico, ibidem, 1893.
23. SECCHI, Osservazioni sull'istologia e sull'etiologia del cheloide della nuca. Ibid. 1897. Das Vorkommen von Blastomyceten bei der Keloidacne. (Monatsch. f. prakt. Dermat. Gesellsch., 1897).
24. KROCKER, Keloid. (British médic. journ., 1886).
25. BARDUZZI, Sulla patogenesi e sulla terapia del cheloide. (Bollett. dei cultori delle scienze mediche, Siena, 1887).
26. FISCHER, Ein Beitrag zur Kentnniss des Keloids. Inaug. Diss., Monaco, 1889.
27. ZENTHOMFER, Dermathologische Studien, 1892.

Spiegazione delle figure.

FIGURA 1ª. — Koritska. Ocul. 3. Ob. Imm. Omog. $^1/_{12}$. Cheloide cicatriziale di anni 2 $^1/_2$. Tratto corrispondente alla periferia in immediata vicinanza del derma sano (*pars reticularis*). Connettivo adulto con numerose fibre collagene e con giovani fibre elastiche neoformate. Le più giovani fibre elastiche presentano evidenti rapporti colla periferia degli elementi connettivali o coi loro prolungamenti.

FIGURA 2ª. — Koritska. Ocul. 4. Obiet. Imm. Omog. $^1/_{12}$. Cheloide cicatriziale di anni 2. Tratto periferico del cosidetto tessuto cheloideo. Nei tramezzi fibro-cellulari interposti tra i cordoni ad aspetto omogeneo esistono fibre elastiche giovani presentanti i noti rapporti cogli elementi connettivali.

FIGURA 3ª. — Koritska. Ocul. 3. Ob. 8ª. Tratto un po' più centrale di quello rappresentato nella figura precedente dello stesso cheloide. Nei tramezzi fibro-cellulari esistono fibre elastiche ad un discreto grado di evoluzione.

[Dal laboratorio della sezione chirurgica
dell'Ospedale Mauriziano di Torino. Dirett. Prof. A. Carle].

SUGLI INNESTI DI TUBE NELLE OVAIE

del Dott. L. HERLITZKA
libero docente di ostetricia e ginecologia.

La teoria di *Cohnheim* sulla genesi dei tumori, per la quale si ammette che essi provengano da germi embrionali rimasti inclusi entro tessuti completamente sviluppati, ha sempre incontrato un grande favore fra i patologi anche in questi ultimi anni, quando sembrava che ormai la natura parassitaria delle neoformazioni maligne fosse stabilmente fondata. E molti ricercatori hanno tentato di dare a questa teoria una base sperimentale, cercando di riprodurre neoformazioni atipiche mediante l'innesto, nella compagine di organi adulti, di piccoli pezzi di tessuti embrionali.

La letteratura su questo argomento è abbastanza vasta, ma io mi contenterò di ricordare i lavori più importanti.

Leopold praticò innesti con tessuti embrionali e potè concludere che questi hanno tanta più probabilità d'attecchimento quanto più giovane è il tessuto innestato. Egli afferma che la cartilagine embrionale è quella che, trapiantata su qualsiasi altro tessuto di un animale della stessa specie, meglio si conserva e si sviluppa e dà luogo a tumoretti al tutto simili ad encondromi. Però solo in rari casi questi tumoretti hanno una esistenza durevole, poichè in genere gli elementi trapiantati vanno incontro a fenomeni regressivi, subiscono talvolta la calcificazione, talvolta vengono interamente riassorbiti.

Questi risultati del *Leopold* e specialmente la sua affer-

mazione che i tumoretti così neoformati somigliavano in tutto a noduli metastatici di encodromi maligni, stimolarono altri autori a controllare queste esperienze ed io ricorderò *Zahn* e *Fischer* che ottennero presso a poco gli stessi risultati.

Il *Feré* in molti lavori che ha pubblicato dal 1895 al 1900 ha trattato assai ampiamente tale questione. Egli ha sperimentato più che altro con i polli, introducendo nel corpo d'animali adulti organi frammentati di pulcini di varie età. Nel maggior numero dei casi vide svilupparsi dei tumoretti che spesso assumevano anche la forma di cisti, e che erano costituiti da differentissimi tessuti, ma più sovente da cartilagine. In altri casi potè constatare la presenza di epiteli con caratteri embrionali, o di epiteli già differenziati, cilindrici, cubici, pavimentosi, caliciformi, a ciglia vibratili, ecc.; talvolta da elementi somigliantissimi a cellule sarcomatose. In qualche caso le neoformazioni cistiche contenevano unghie, penne e altre produzioni cornee. Il *Feré* equipara questi tumoretti sperimentali ai veri teratomi.

L'*Alessandri* ha pure fatto innesti di varia specie con tessuti adulti ed embrionali. Egli afferma che le maggiori probabilità d'attecchimento si hanno quando il tessuto trapiantato ed il tessuto ospite sono eguali. Così gli riuscirono gli innesti di fegato in fegato e di rene in rene.

Molto più importanti e conclusive sono poi le ricerche di *Birsch-Hirschfeld* e *Garten* i quali innestarono frammenti o cellule isolate di embrioni nel fegato d'altri animali della stessa specie, ma adulti. I pezzetti di embrione venivano dissociati in soluzione fisiologica, riducendoli così come in una emulsione, che veniva poi iniettata nel parenchima del fegato con una siringa di Pravatz. Le cellule così dissociate e pervenute in un ambiente tanto diverso dalla loro sede fisiologica, proseguivano tuttavia a moltiplicarsi e anche a differenziarsi secondo il tipo normale, producendo così dei tumoretti cistici o adenoidei. I suddetti autori concludono che si ha in tal modo una conferma dell'esistenza nelle cellule di fattori interni, i quali regolano la differenziazione indipendentemente dall'ambiente in cui le cellule stesse possono trovarsi, e così

favoriscono un valido appoggio alle teorie preformistiche sull'eredità cellulare.

Tutti questi argomenti furono poi trattati in modo riassuntivo dal *Lubarsch* in uno degli annuali Congressi della Società tedesca di Patologia (1899). Egli conclude che il cambiamento di sede di un tessuto, cioè il pervenire di esso in un luogo lontano da quello ove ebbe origine, non può essere causa sufficiente di un vero tumore. Tuttavia non è impossibile che sotto speciali condizioni, a noi presentemente ignote, i germi embrionali aberranti possano produrre un tumore.

Esperienze analoghe furono fatte da *Saltykow* il quale preferì innestare pezzetti di membra od anche embrioni interi sotto la pelle di individui adulti della stessa specie (topi bianchi), e da *Galeotti* e *Villasanta* che sperimentarono sui conigli facendo al solito innesti con tessuti embrionali. Questi autori poterono constatare che la maggiore parte dei tessuti innestati nel tessuto ospite si sviluppavano, riproducendo sia il tipo più elevato normale dei tessuti da cui pervennero, sia tipi pure evoluti ma per qualche carattere differenti dalle cellule normali. Nella maggior parte dei casi le cellule trapiantate conservarono, nell'ambiente eterogeneo in cui erano venute a trovarsi, certe loro proprietà fondamentali e specialmente quella della capacità secretoria e dell'attitudine a costituire cavità ghiandolari o cistiche, o anche tessuti più complessi, nei quali i varî elementi mostravano la tendenza a disporsi secondo il tipo normale dell'organo a cui le cellule trapiantate appartenevano.

Come risulta da questa breve esposizione, molti tessuti sono stati sperimentati come sede d'innesti ed in molti si è avuto l'attecchimento. L'ovaio invece fu in questo riguardo trascurato, e solo mi è riuscito trovare un lavoro di *Traina* che appunto si servì dell'ovaio come di tessuto ospite per vari innesti. Al contrario da moltissimi autori fu adoperato l'ovaio come materiale d'innesto in trapianti omeoplastici ed eteroplastici su individui di sesso maschile e di sesso femminile, e mi basti qui ricordare soltanto i lavori di *Knauer*, *Grigorieff*, *Arendt*, *Herlitzka*, *Foà*, ecc.

Traina innestò nelle ovaie delle cavie frammenti di mascellare inferiore, di falangi, di padiglioni auricolari, di pelle, tolti ad embrioni pure di cavia e constatò l'attecchimento e lo sviluppo di questi tessuti in modo da avere delle neoformazioni non dissimili dai dermoidi e dai teratomi. Di più potè osservare la formazione di cisti ovariche, le quali starebbero in stretto rapporto con lo sviluppo del pezzo innestato. Queste cisti secondo *Traina* provengono in genere dai follicoli dilatati e resi idropici, e soltanto in un caso vide prodursi le cisti per infossamenti dell'epitelio germinativo, il che, secondo *Kahlden*, sarebbe invece la regola per tali formazioni.

Anche con altri atti operativi eseguiti sull'ovaio, si riesce a produrre cisti (*Maximow*, *Bidone*, *Pepere*), ma tutte queste hanno un'origine da elementi normali dell'ovaio, nè possono considerarsi come tumori. Quindi conviene lasciarli ora da parte poichè nulla hanno da vedere con l'argomento da me impreso a trattare.

Invece altre formazioni cistiche, designate col nome di cistomi e di cistadenomi, e distinte da quelle sovra ricordate per la presenza d'un epitelio ghiandolare (*Hofmeier*) e per i loro caratteri di malignità (*Martin*, *Orthmann*) debbono proprio considerarsi alla stregua di veri tumori.

Per questi è stata ripetuta dal *Kossmann* e dal *Wendeler* la teoria del *Cohnheim*, con una più precisa determinazione. Secondo ambedue questi autori tutti i cistoadenomi ovarici, tanto quelli ghiandolari (pseudo-mucinosi) quanto quelli papillari (sierosi) e tutti gli adenomi semplici (non cistici) dell'ovaio, debbono la loro origine a gruppi di cellule aberranti dai primitivi canali di *Müller*, i quali gruppi verrebbero a trovarsi sulla superficie dell'ovaio. Nè una seria obiezione contro questa ipotesi sarebbe quella che da uno stesso epitelio potessero prodursi cellule così differenti tra loro, come son quelle che costituiscono i cistoadenomi-sierosi le quali hanno ciglia vibratili, e quelle che costituiscono gli pseudomucinosi le quali posseggono proprietà secretorie. Secondo la teoria della differenziazione gli epiteli dei condotti di *Müller* contengono po-

tenzialmente i caratteri ereditarî di varie specie di cellule, e da essi infatti si producono anche normalmente elementi di varia forma e di varia funzionalità. Nessuna meraviglia dunque se da gruppi aberranti di epitelî mülleriani si potessero formare tumori aventi o l'una o l'altra caratteristica.

In conformità di queste ipotesi e secondo l'esempio dei sovracitati autori, che avevano cercato di produrre tumori in vari tessuti innestando in essi frammenti embrionali di diversa natura, io mi proposi di tentare di nuovo il problema dell'istogenesi dei cistomi cercando se, con l'innesto di pezzetti di tube embrionali nell'ovaio maturo di coniglie adulte, si potesse trovare qualche analogia con lo sviluppo dei suddetti tumori. Inoltre anche al di fuori di così grave questione mi interessava vedere quale sarebbe stata la sorte del pezzetto innestato e quali alterazioni esso avrebbe prodotto nel tessuto ospite.

La tecnica seguìta nelle varie ricerche è stata brevemente la seguente:

Le coniglie, di cui le ovaie dovevano ricevere l'innesto, come pure le conigliette, che mi fornivano le tube da trapiantarsi, venivano accuratamente preparate per la laparotomia e le operazioni erano eseguite con la più scrupolosa asepsi evitando l'uso di antisettici.

L'innesto veniva praticato così: facevo una profonda incisione longitudinale lungo l'asse dell'ovaio in corrispondenza del bordo superiore dell'organo. In questa incisione collocavo i frammenti di tuba già preparati, e poi applicavo un punto di seta sottilissimo attraverso il parenchima ovarico a fine di tenere in posto le tube innestate e di frenare l'emorragia piuttosto forte che si produceva per l'incisione.

Tutte le coniglie, in numero di 14 sopportarono benissimo l'operazione e vennero poi sacrificate ad epoche varie. Ucciso l'animale, l'ovaio innestato (28 ovaie), dopo un accurato esame macroscopico, veniva fissato in liquido di *Zenker* o in sublimato e, dopo un opportuno trattamento, sezionato in serie e colorato con ematossilina ed eosina.

Descrizione delle esperienze (*).

Coniglia A, grigia, di peso gr. 1600. — 19 febbraio 1901, innesto in ambedue le ovaie. Viene uccisa il 23 aprile. Le ovaie sono alquanto ingrossate e non presentano neoformazioni superficiali.

Coniglia B, gialla, di peso gr. 1490. — 19 febbraio, innesto nell'ovaio di destra. — 23 aprile, si apre il ventre dell'animale, e si estirpa l'ovaia già innestata la quale non sembra ingrandita e mostra una piccola cicatrice nel punto dell'innesto.

Durante questo atto operativo si eseguisce un altro innesto nell'ovaio di sinistra, il quale si presenta normale. La coniglia è uccisa l'8 giugno, l'ovaio non ha aderenze con gli altri visceri addominali, è leggermente aumentato di volume, e ad una delle sue estremità presenta rigogliose vegetazioni adenoidee.

Coniglia C, grigia, di peso gr. 1470. — 11 marzo, si pratica l'innesto nell'ovaio di destra, mediante un frammento di tuba tolta ad una coniglietta di 8 giorni. 1 maggio, l'animale è aumentato di peso (gr. 1970). Le si apre il ventre, si estirpa l'ovaio innestato. Questo è alquanto ingrossato.

Il tessuto tubarico ha attecchito, e si è sviluppato rigogliosamente. Si pratica un altro innesto nell'ovaio di sinistra che era al tutto normale.

Coniglia D, grigia, di peso gr. 1290. — 22 marzo, innesto nell'ovaio sinistro mediante un frammento di tuba tolto ad una coniglietta di pochi giorni. 4 maggio, si apre il ventre all'animale e si trova che nell'ovaio di sinistra si sono sviluppate delle vegetazioni adenoidee assai rigogliose e di più una cisti della grandezza di una piccola nocciuola.

Si pratica un altro innesto nell'ovaio di destra. 2 settembre l'animale viene ucciso: peso gr. 1850. Guarigione perfetta dell'ovariectomia sinistra. Ovaio destro un po' più grosso del normale con alcune piccole cisti in corrispondenza dell'innesto.

Coniglia E, bianca, di peso gr. 2280. — 3 aprile, innesto nell'ovaio di sinistra con un frammento di tuba tolto ad una coniglietta di 100 gr. di peso. 13 maggio peso dell'animale gr. 2170. Aperto il ventre si trova che l'ovaio innestato si è trasformato in un tumoretto, contenente piccole cisti, fissato da aderenza alla cicatrice della parete addominale.

Nessun altro segno di pregressa infiammazione. Durante lo stesso atto operativo, si pratica un altro innesto nell'ovaio di destra. Questo, osservato dopo altri 3 mesi, presenta solo un notevole ingrandimento.

(*) Ringrazio il dott. Massobrio per l'aiuto prestatomi negli interventi operativi.

Coniglia F, di peso gr. 1320. — 3 aprile, innesto nell'ovaia di destra. 8 maggio, peso dell'animale gr. 1610. Aperto il ventre, si trova l'ovaio innestato leggermente aumentato di volume, libero da aderenze. Nel punto corrispondente alla incisione fatta nel parenchima si trova una rigogliosa vegetazione, di color rosso-vivo e di aspetto papillare. L'ovaio di sinistra è intieramente normale e viene fissato per controllo.

Coniglia G, bianca, di peso gr. 2030. — 10 maggio, innesto nell'ovaio di destra con un frammento di tuba tolto ad una coniglietta neonata di 85 gr. — 25 agosto, peso dell'animale gr. 1730. Aperto il ventre si trova che nell'ovaio si sono sviluppate vegetazioni adenoidee e piccole cisti.

Coniglia H, di peso gr. 1880. — 17 maggio, innesto in ambedue le ovaie con frammenti di tube tolte ad una coniglietta di 100 gr. — 26 agosto, peso gr. 1850. Si uccide l'animale. Le ovaie appaiono molto grosse, libere, di colorito giallastro, con superficie liscia.

Coniglia I, bianca, di peso gr. 2600. -- 22 maggio, si innestano ambedue le ovaie con frammenti tolti ad una coniglietta di 75 gr. — 15 dicembre, si uccide l'animale (peso gr. 3000). Ovaie ingrossate ma senza alterazioni notevoli.

Coniglia K, gialla, di peso gr. 1720. — 25 maggio, innesto di ambedue le ovaie con frammenti di tuba tolti da una coniglietta del peso di gr. 90. 7 luglio, l'animale viene ucciso. Nessuna alterazione esterna apprezzabile delle ovaie che sono però triplicate di grossezza.

Coniglia L, di peso gr. 2875. — 20 giugno, innesto di ambedue le ovaie con frammenti di tube tolte da una coniglietta di 100 gr. Uccisa il 15 agosto. Nessuna alterazione esterna degna di nota nell'ovaie, salvo un notevole ingrossamento.

Coniglia M, bianca, di peso gr. 2450. — 16 luglio, innesto di ambedue le ovaie con frammenti di tube tolti da una coniglietta figlia di gr. 40. Uccisa il 18 ottobre. Peso gr. 2500. Nelle ovaie non si riscontrano alterazioni macroscopiche rilevabili.

Coniglia N, colore giallo-grigio, di peso gr. 2875. — Coniglietta figlia di peso 100 gr. — 6 luglio innesto in tutt'e due le ovaie che sono grosse (puerperali) con numerosi follicoli del *Graaf*. Uccisa il 5 dicembre. Peso gr. 2650. Ovaie ingrossate anche per la presenza di piccole cisti.

Coniglia O, di peso gr. 2450. — Coniglietta figlia di gr. 40. — 16 luglio innesto nelle due ovaie. 18 novembre uccisa. Peso gr. 2420. Le due ovaie sono uniformemente ingrossate, non vi si riconosce più il punto d'innesto.

Reputando inutile una più minuta descrizione delle singole ovaie in cui era stato praticato l'innesto, mi limito a riassumere collettivamente i risultati principali dell'osservazione macroscopica di questi organi.

Prima di tutto devo notare la mancanza d'infiammazioni reattive all'intorno dell'ovaie dopo l'operazione. In nessun caso potei osservare segni di ovarite o di salpingite e, salvo che in un caso, non si stabilirono mai aderenze tra l'organo innestato e il peritoneo o gli organi circonvicini.

In secondo luogo anche da quanto ho sovra esposto risulta subito che a seconda dell'esito dell'operazione le ovaie innestate si possono dividere in due serie. Nelle ovaie della prima serie (Conigli *B*, *C*, *D*, *E*, *F*, *G*) è evidente l'attecchimento del tessuto innestato sotto forma di vegetazione o di cisti, di cui lo sviluppo varia assai nei diversi casi, poichè talvolta un frammento di tuba lungo due o tre mill. e del diametro di mezzo mill. ha prodotto neoformazioni una volta più grandi del volume dell'ovaio stesso. Le ovaie della seconda serie non presentano alterazioni così notevoli, la loro forma è conservata, la superficie rimane liscia e regolare, ma soltanto il volume dell'organo è assai aumentato, dimodochè in alcuni casi è quasi tre volte maggiore del volume normale.

Nelle ovaie della prima serie, lo sviluppo del tessuto tubarico ha avuto luogo contemporaneamente in mezzo al parenchima e alla superficie dell'organo.

Le porzioni superficiali, o come meglio si può dire extraovariche, hanno l'aspetto di vegetazioni adenoidee spesso assai rigogliose. Queste sono di colorito rosso, ben vascolarizzate, e sono ricoperte, tanto all'esterno quanto all'interno delle loro anfrattuosità, con una mucosa che non differisce da quella dei padiglioni delle tube, e che si trova libera nella cavità peritoneale.

Le neoformazioni intraovariche si presentano sempre, più o meno profondamente, in corrispondenza del margine dell'ovaio ove fu fatta la incisione, la quale come è assai probabile, si cicatrizzò rapidamente per prima. Queste neoformazioni ci si rivelano per la presenza di cisti di varia grandezza di forma e di struttura, alcune sono assai voluminose, e sporgono per buona parte sulla superficie dell'ovaio, hanno una parete liscia, sottile, delicatamente vascolarizzata, e contengono un liquido limpido, chiaro, che dà luogo a scarsi

coaguli sotto l'azione dei liquidi fissatori. Altre cisti più piccole, si trovano nello spessore del parenchima e ci si mostrano al taglio come cavità di cui le dimensioni non oltrepassano quelle di un grano di panico; altre infine sono veramente microscopiche. Il tessuto tra le cisti ha in parte i caratteri del parenchima ovarico, in parte si vede costituito da un connettivo giovane non retratto.

Passiamo adesso ad una succinta esposizione delle particolarità microscopiche che le ovaie d'ambedue i tipi sovracennati presentano. Tra le ovaie della prima serie quella che meglio ne rappresenta il tipo è l'ovaia della coniglia *D*, in cui il tessuto innestato si è sviluppato rigogliosamente sotto forma di vegetazioni adenoidee e di cisti.

Nell'annessa tavola è riprodotta una sezione longitudinale presa verso la metà dell'organo, la quale dà una idea chiara della struttura di tali neoformazioni.

Gettando uno sguardo a questa figura si vede che la neoformazione extraovarica è rigogliosissima ed è costituita da protuberanze rivestite da epitelio e saparate tra loro da insenature assai profonde, pur esse tappezzate da un epitelio ben sviluppato. Vi è poi una ciste voluminosa intieramente aderente al parenchima ovarico, le proporzioni del quale sono ben piccole in confronto delle neoformazioni suddette. Delle vegetazioni extraovariche alcune sono costituite da solo connettivo, altre da connettivo assai ricco di fasci di fibre muscolari lisce, le quali hanno tutti i caratteri di quelle che costituiscono la tunica contrattile della tuba normale.

Però la disposizione di queste fibre è assai diversa dal normale, poichè esse non si adattano a circoscrivere una superficie cilindrica, ma piuttosto si dispongono in fasi longitudinali.

Il connettivo che forma il sostegno di queste vegetazioni ha i caratteri di un tessuto giovane, lasso; è ricco di cellule e contiene molti vasi sanguigni di varie dimensioni. Tutte queste vegetazioni sono rivestite da un epitelio il quale, a seconda della sua posizione, ha differenti caratteri.

Sulle superfici esterne libere nella cavità peritoneale si

trovano cellule cilindriche, le cui dimensioni sono in media queste: 12 mm. d'altezza, 8 mm. di diametro; invece nel fondo delle anfrattuosità, che si trovano fra le vegetazioni, l'epitelio diventa cilindrico e provvisto di ciglia vribratili. Le dimensioni di queste cellule, sono in media 31 mm. d'altezza per 13,3 mm. di diametro. Esse hanno un nucleo ovale, ricco di cromatina, disposto centralmente. Le ciglia sono impiantate su distinti corpuscoli basali (*Basalkörperchen*); come è naturale si passa per gradi da una specie di epitelio all'altra.

Nella vegetazione stessa, al disotto del rivestimento epiteliale, si trovano numerose formazioni tubolari, rivestite pure da cellule cilindriche, le quali somigliano ai cul di sacchi ghiandolari che si trovano in molte mucose.

Questi tubi si producono per invaginamento dell'epitelio superficiale, e di tal fatto si possono vedere i varî stadi di passaggio in ciascun preparato. Nella tuba normale come è noto esistono bensì pliche più o meno profonde, ma queste non prendono mai l'aspetto d'invaginazioni, nè mai si chiudono per formare tubuli eguali a quelli che si trovano in questi preparati.

Al di sotto delle vegetazioni sovradescritte si trovano altre cavità più o meno grandi, di cui le sezioni ricordano lontanamente certe sezioni di tube, meno che queste sono assai irregolari. In alcune l'epitelio s'impianta direttamente nel connettivo che si ricongiunge al parenchima ovarico, in altre si trovano tra l'epitelio e il connettivo dei fasci muscolari a fibre liscie, le quali in alcuni punti hanno una regolare disposizione concentrica, in altri punti poi si disperdono e s'irraggiano, dimodochè raramente si possono riscontrare tubi muscolari completi. L'epitelio presenta delle pliche simili a quelle delle tube normali, ma assai irregolari per la loro grandezza e per la direzione e per i frastagliamenti che presentano. Alcune volte sembra che queste pliche si ricongiungano fra loro e dividano così la cavità primitiva in tante cellette secondarie. Anche si possono riscontrare al disotto del rivestimento epiteliale delle formazioni tubolari, o cripte, si-

mili a quelle che ho descritte parlando delle vegetazioni extraovariche.

Le singole cellule che rivestono tutte queste cavità hanno dimensioni che oscillano tra 26–30 mm. per l'altezza e tra 9 e 13 mm. per diametro e sono provviste di ciglia vibratili.

La grande cisti, a cui più sopra ho accennato, è intimamente aderente al parenchima ovarico per un terzo della sua superficie, mentre per gli altri due terzi è libera e sporge nella cavità peritoneale. Essa contiene dei coaguli risultanti dall'azione del fissatore sui proteidi disciolti nel liquido cistico. La parete di tutta la parte libera è piuttosto sottile, costituita da uno strato di fibre muscolari lisce, e da un tenue velo connettivale su cui s'impianta un epitelio cilindrico il quale tappezza all'interno uniformemente la cisti. In corrispondenza del luogo ove questa vescicola è impiantata nell'ovaio, la parete è molto più spessa e vi si trovano delle vegetazioni che sporgono nella cavità e queste somigliano in tutto alle vegetazioni extraovariche sopradescritte, meno che son tappezzate da cellule a ciglia vibratili. Al disotto dello strato epiteliale si trovano i soliti invaginamenti tubolari, che pure ho sovra descritto, i quali son forniti di cellule prive di ciglia. Queste cripte contengono talvolta dei linfociti ed altri se ne vedono pure tra gli epiteli a ciglia vibratili che tappezzano la perete cistica.

Il parenchima di tutto l'ovaio in cui sono avvenute queste neoformazioni presenta alterazioni infiammatorie e degenerative. L'albuginea è ispessita e da essa partono dei sepimenti connettivali interfollicolari, i quali son certo d'origine flogistica. Da per tutto si può riscontrare una notevole infiltrazione leucocitaria.

Le modificazioni avvenute nei follicoli si possono così riassumere:

Nei follicoli primordiali si trovano uova degenerate, che mostrano cioè disfacimento del protoplasma e del nucleo, mentre l'epitelio follicolare rimane intatto. Nei follicoli più voluminosi, in quelli cioè che contengono ovuli di circa

75 mm. e che hanno un solo strato di cellule follicolari, è molto caratteristica la scomparsa della membrana vitellina; talvolta si può riscontrare che alcune cellule follicolari sono penetrate nell'uovo così degenerato, il quale fenomeno però è stato descritto anche dal *His* e da altri in certe ovaie normali. Delle vescicole germinative (nucleo) si fanno indistinti i contorni, i nuclei (macula germinativa) si disfanno e la cromatina si disgrega in un detrito granuloso. In altri follicoli più alterati l'uovo è interamente distrutto ed al suo posto ritroviamo residui costituiti da una sostanza debolmente colorabile.

Come ho già accennato tutte queste particolarità istologiche si riscontrano, con poche varianti, anche nelle altre ovaie, in cui l'innesto attecchì; dimodochè il descriverle singolarmente non sarebbe altro che un'inutile ripetizione. Anche nella Tav. XV[a] è rappresentata un'ovaia con rigogliose vegetazioni extraovariche, che presentano però alcune diversità di struttura da quelle ora descritte.

Riguardo alle particolarità istologiche delle ovaie della seconda serie ho assai meno da dire. Il quadro microscopico corrisponde ai caratteri sovraccennati. Si può cioè osservare un grande aumento della sostanza midollare dell'ovaio con follicoli scarsi o quasi atrofici. Corrispondentemente alla sezione ove fu praticato l'innesto si vedono larghe aree di connettivo giovane, costituite da cellule ricche di citoplasma e con nucleo vescicoloso, e da poca sostanza intercellulare. In mezzo a queste aree si trovano poi delle piccole formazioni cistiche o tubolari rivestite da epitelio, le quali sono come compresse e strozzate dal connettivo neoformato. Tali formazioni sono certo o i residui delle tube innestate, o produzioni nuove che non hanno trovato modo di svilupparsi di più.

Da tutto quanto ho sovra esposto si possono trarre facilmente alcune considerazioni e conclusioni che possono aver qualche importanza per la teoria degli innesti.

In primo è da notare la facilità con cui si ha l'attecchimento in questi innesti di tuba embrionale nell'ovaio, il che forse dipende dai rapporti funzionali che esistono tra questi due or-

gani, ai quali certamente corrispondono affinità specifiche tra gli elementi che costituiscono ambedue i tessuti.

È poi degno di nota che lo sviluppo che in alcuni casi ha assunto la tuba innestata è straordinariamente grande, assai maggiore di quello che in generale avviene in consimili innesti.

Questa grande capacità di sviluppo del tessuto innestato più che da proprietà intrinseche degli elementi che lo costituiscono deve dipendere dalla sede favorevole che esso ha trovato, poichè ho potuto constatare che quando il pezzetto di tuba è venuto e situarsi superficialmente, in modo che le vegetazioni adenoidee e le cisti a cui ha dato luogo hanno potuto crescere liberamente nella cavità peritoneale, allora lo sviluppo è stato grandissimo. Invece i pezzetti di tuba introdotti più profondamente nel parenchima ovarico hanno subito la sorte comune a cui (secondo la descrizione di quasi tutti gli autori che si occuparono d'innesti con elementi embrionali) i tessuti innestati vanno incontro: cioè essi si sviluppano assai poco, vengono costretti e compressi da connettivo di neoformazione e a poco a poco sono riassorbiti e spariscono lasciando nel tessuto ospite soltanto una cicatrice.

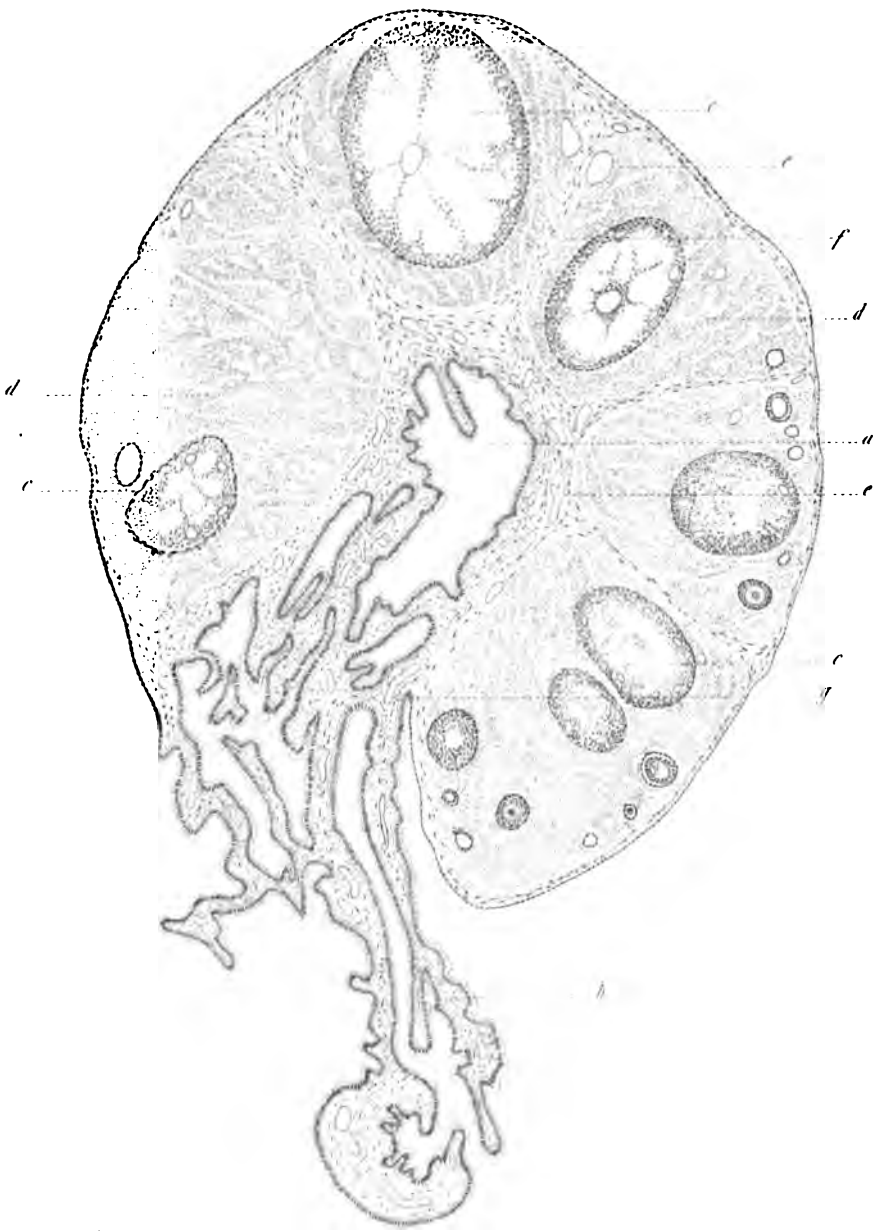
Cosicchè anche questi miei esperimenti, sebbene abbia per essi potuto osservare delle neoformazioni non dissimili da certi tumori, confermano l'opinione accettata dai più che cioè, i tessuti embrionali innestati, non riescono mai a vincere le resistenze dell'organo ospite e la reazione che in questo tessuto, per opera degli elementi estranei, si stabilisce.

Quindi tutte queste esperienze non dicono nulla in favore della teoria di *Cohnheim* sulla genesi dei tumori, o per lo meno se si ammettesse che in realtà i tumori maligni avessero origine da germi embrionali rimasti inclusi in tessuti adulti, bisognerebbe pure ammettere quale condizione necessaria per lo sviluppo di un tumore, che il tessuto ospite in un determinato momento subisse alterazioni o divenisse più debole in modo da non esser più capace di resistere o di opporsi allo sviluppo del germe embrionale.

Nei casi in cui il tessuto innestato potè liberamente svi-

L. Herlitzka — *Sugli innesti di tube nelle ovaie.*

L. Herlitzka dis.



L. Herlitzka — *Sugli innesti di tube nelle ovaie.*

L. Herlitzka dis.

Fig. 1

Fig. 2

L. HERLITZKA dis.

lupparsi, gli elementi tubarici hanno conservato, sino ad un certo punto, le loro proprietà istogenetiche specifiche, cioè si sono adattati sempre a costruire cavità epiteliali rivestite da strati di fibre muscolari liscie: queste cavità hanno talvolta preso la forma di tubi più o meno sfrangiati od aperti, altre volte hanno assunto l'aspetto di cisti.

Gli epiteli poi, pur conservando i caratteri generali d'epiteli di rivestimento, hanno subito tutte quelle oscillazioni di tipo che in altri consimili casi sono state anche osservate, e che corrispondono a regressioni nella differenziazione e ad anomalie di questa, quando cellule, divenute anaplastiche, tendono a raggiungere nuovamente un tipo più evoluto.

Spiegazione delle figure.

TAVOLA XIV. — Sezione mediana dell'ovaia di sinistra della coniglia D. Colorazione: ematossilina, eosina. Ingrandimento 20 diametri. Confronta descrizione dettagliata nel testo.

a, porzione extraovarica della tuba innestata. — *b*, stroma ovarico. — *c*, porzione intraovarica della tuba innestata. — *d*, fasci muscolari lisci. — *e*, epitelio di rivestimento dell'ovaio. — *f*, follicoli dell'ovaio. — *g*, follicoli primordiali. — *h*, parete della cisti ovarica di origine tubarica. — *i*, vegetazioni papillari intracistiche. — *l*, cisti ovarica di origine tubarica. — *m*, epitelio cilindrico con evidenti ciglia vibratili. — *n*, epitelio cilindrico senza ciglia vibratili — *o*, vasi. — *p*, connettivo giovane.

TAVOLA XV. — Sezione mediana dell'ovaia destra della coniglia G. Ingrandimento 30 diametri.

a) porzione intraovarica della tuba innestata. Epitelio cilindrico alto con ciglia vibratili. — *b*, porzione extraovarica della tuba. L'epitelio ha conservato la struttura primitiva, ed è sostenuto da connettivo giovane ricco di vasi. — *c*, follicoli ovarici che presentano varî gradi di alterazione. — *d*, stroma ovarico. — *e*, vasi. — *f*, connettivo. — *g*, punto di passaggio dell'epitelio della tuba (alto con ciglia) nell'epitelio basso di rivestimento dell'ovaio. — (Vedi a forte ingrandimento nella tavola seguente, *figura 2*).

TAVOLA XVI (*figura 1*) dimostra la rigogliosa vegetazione extraovarica della tuba innestata nell'ovaia della coniglia F.

Figura 2, passaggio dell'epitelio della tuba innestata nell'epitelio di rivestimento dell'ovaio. (Vedi « *g* » nella tavola XV).

Indice bibliografico.

ALESSANDRI, Nota 1ª. (Il Policlinico, 1896, vol. III, pag. 253). — Nota 2ª. (Il Policlinico, 1897, vol. III, pag. 289).

BIDONE, Sul processo intimo di guarigione nella resezione dell'ovaio. (Annali di Ostetr. e Ginec., 1901, n. 1, pag. 74).

BIRSCH-HIRSCHFELD e GARTEN, Ueber das Verhalten implantirter embryonaler Zellen im erwachsenen Thierkörper. (Ziegler's Beiträge, Bd. XXVI, H. 1).

COHNHEIM, Vorlesungen über Allgemeine Pathologie. (Hirschwald, 1882).

FÉRÉ, C. R. de la Société de biologie, 1895-1900.

FÉRÉ, Tumoren durch Impfung unter die Haut. (Centralbl. f. Allgem. Pathologie u. path. Anatomie, 1895, pag. 677).

FISCHER, Ueber Transplantation von organischen Material. (Deutsche Zeitschr. f. chirurgie, vol. 17).

FOÀ C., Innesto delle ovaie in rapporto con alcune questioni di biologia generale. (Rivista delle scienze biologiche, n. 6 e 7, vol. II, 1900).

GALEOTTI e VILLASANTA, Sugli innesti con cellule embrionali tra tessuti ontogeneticamente affini. (Archiv f. Entwickelungsmechanik, Bd. XIII, H. 1/2, S 218-238).

GREGORIEFF, Die Schwangerschaft bei der Transplantation der Eierstöcke. (Central. f. Gynäk., 1897, pag. 663).

HOFMEIER, Schröders Handbuch der Krankheiten der weiblichen Geschlechtsorgane. 12 Auflage, 1893.

KAHLDEN, Ueber die Entstehung einfacher Ovarialcysten mit besonderer Berücksichtigung des sog. Hydrops folliculi. (Ziegler's Beiträge, Bd. XXVII, H. 1).

KNAUER, Einige Versuche über Ovarientransplantation bei Kaninchen. (Centralbl. f. Gynäk., XX, 1896, pag. 524).

KNAUER, Bemerkung zur der Mittheilung des Herrn Dr. Gregorieff «Die Schwangerschaft bei der Transplantation der Eierstöke», (Centralbl. f. Gynäk., pag. 842, 1897).

KOSSMANN, in Martin's Handbuch der Krankheiten der Eierstöcke, pag. 413 e seg.

LEOPOLD, Ueber das Schicksal implantirter Föten. (Archiv f. Gynäk., XVIII, 1881).

LEOPOLD, Experimentelle Untersuchungen ueber Aetiologie der Geschwülste. (Virchow's Archiv, vol. 85, pag. 283).

LUBARSCH, Verhandlung der deutschen pathologischen Gesellschaft. (Erster Jag., 1899, S. 87).

MARTIN, Die Krankheiten der Eierstöcke u. Nebeneierstöcke. (Leipzig, 1899, pag. 368 e seg.).

MAXIMOW, Die histopathologischen Vorgänge bei der Heilung von Eierstöksverletzungen und die Regenerationsfähigkeit des Eierstocksgewebes. (Virchow's Archiv, Bd. 160, 1900, pag. 95).

PEPERE, Le cisti dell'ovaio. (Il Policlinico, vol. VI-C, 1899).

SALTYKOW, Ueber Transplantation zusammengesetzter. (Archiv für Entwickelungsmechanik, IX, 1900).

TRAINA, Sugli innesti di tessuti embrionali nell'ovaio. (Archivio per le scienze mediche, vol. XXVI, n. 2, 1902).

WENDELER, in Martin's Handbuch der Krankheiten der Eierstöcke, pag. 374 e seg.

ZAHN, Sur le sort des tissus implantés dans l'organisme. (Congr. médic. de Genève, 1878).

ZAHN, Ueber das Schicksal der in den Organismus implantirten Gewebe. (Virchow's Archiv, Bd. 95).

ZOPPI, Del trapianto della cartilagine interepifisaria ecc. (Archivio italiano delle scienze mediche, vol. XXIV, fasc. 4).

[Dall' Istituto di Anatomia Patologica di Padova
diretto dal Prof. A. Bonome].

SULLA OCRONOSI DELLE CARTILAGINI.

Dott. Pietro Enea Nardi, assistente onorario.

Se nel praticare l'autopsia delle persone avanzate in età si esaminasse sistematicamente lo stato delle cartilagini in specie quelle dell'articolazione del ginocchio, si vedrebbe che non sono punto rari i casi in cui esse presentano delle chiazze di un colore variante dal giallo-bruno al bruno-scuro, di grandezza diversa da una moneta di un centesimo a quella di un pezzo da cinque lire, di forma per lo più rotondeggiante, dai margini irregolari e frastagliati.

Queste macchie brune nell'articolazione del ginocchio occupano per lo più la cartilagine articolare del femore e sono site nella massima parte verso il centro dei condili. Facendo una sezione della cartilagine perpendicolare all'asse del femore, si vede che il colorito brunastro interessa quasi sempre più gli strati profondi che gli strati superficiali della cartilagine.

Ma essendo tutto affatto speciali i casi in cui il necroscopo è costretto a portare la sua attenzione sulle articolazioni, così questi fatti passano quasi sempre inosservati.

Queste macchie brunastre per *Virchow* non sono che i primi stadi di quell'alterazione caratterizzata da pigmentazione nera fino al color ebano che egli per primo osservò nel 1866 e chiamò *ocronosi* delle cartilagini.

Io mi son dato cura di ricercare queste chiazze pigmentate nei cadaveri dei vecchi pervenuti al tavolo anatomico nella seconda metà di quest'anno, e quantunque breve fosse

il mio periodo di osservazione ho potuto riscontrarle per ben 15 volte su circa cinquanta cadaveri e sempre nel ginocchio. Ho voluto osservarle anche microscopicamente e a tal uopo ne facevo degli esami a fresco e ne fissavo dei pezzetti in alcool forte e in *Flemming*.

Sulle sezioni praticavo le comuni colorazioni ematossilina eosina, ematossilina *van Gieson* ecc. e sopratutto la prova del ferro per poter avere lumi sulla natura del pigmento. Per questa prova mi son servito della reazione al ferrocianuro di potassio e acido cloridrico. Questa prova è superiore a quella del solfuro di ammonio che con una serie di altri metalli (nitrato di argento, piombo, mercurio) dà precipitati analoghi a quelli che si hanno col ferro delle emosiderine. Però ha anch' essa i suoi inconvenienti, di diffondersi cioè nelle circostanze e di essere tutt' altro che costante.

Inoltre come fa rilevare il *Kahlden* nella sua tecnica istologica, non tutti i pigmenti anche se indubbiamente contengono ferro danno la nota reazione. Qualche volta la combinazione del pigmento contenente ferro col tessuto è tale che non ha luogo reazione la quale si avvererebbe solo in certi stadi del pigmento e non nei pigmenti recentissimi ed in quelli antichissimi. Procurando di adoprare acido cloridrico purissimo e soluzione di ferrocianuro nè troppo fresca nè che dati da troppi giorni, facendo molti preparati di controllo e non traendo troppo presto conclusioni negative dai risultati negativi, si può dire che questa reazione dà risultati abbastanza probativi. I preparati non sono ad ogni modo di lunga durata e il colore azzurro svanisce.

Riporto in una tavola i risultati delle mie osservazioni facendoli seguire dall' esposizione di alcune particolarità di ciascun caso e da qualche considerazione di indole generale.

N. d'ordine	N. del registro d'autopsie	Sesso	Età anni	Diagnosi anatomica	Pigmentazione macroscopica	Pigmentazione microscopica	Prova del Sangue	*Annotazioni*
1	165	U.	70	Piotorace sinistro. Broncopneum.	bruno scura	presente	positiva	
2	168	U.	74	Pleuro-polmonite fibrinosa destra.	leggermente giallastra	manca	manca	
3	167	U.	71	Polmonite fibrinosa.	leggermente giallastra	manca	positiva	
4	172	U.	77	Emorragia cerebrale.	giallastra	presente	manca	
5	173	U.	85	Pneumonite.	leggermente giallastra	manca	positiva	
6	183	U.	60	Papilloma vescicale.	giallo scura	presente	positiva	Morto per ematuria.
7	184	D.	67	Tumore primitivo della parete della cistifellea.	giallo scura	presente	positiva	Operata di gastro-enterostomia.
8	185	D.	77	Gangrena umida dell'arto inferiore sinistro. destra	giallo scura	presente	positiva	
				sinistra	scura diffusa	manca	negativa	Putrefazione avanzatissima dell'arto sinis.
9	188	U.	70	Ateromasia e ipertrofia del ventricolo sinistro.	giallo bruna	presente	positiva	
10	190	U.	66	Deg. grassa dei reni. Ateroma dei vasi della base del cervello.	giallo chiara	assente	manca	
11	192	U.	54	Gangrena polmonare. – Mastoidite sinistra.	giallo chiara	assente	manca	
12	193	D	81	Sarcoma della parotide destra. – Ateromasia. Enfisema polmonare.	leggermente brunastra	assente	manca	
13	194	U.	76	Carcinoma dello stomaco.	bruna	assente	manca	
14	196	U.	43	Broncopneumonite bilaterale. Infiam. pseudomembranosa dell'esofago.	lievemente giallastra	assente	manca	Morto per avvelenamento da acido solforico
15	199	U.	63	Epatite cronica.	giallo bruna	presente	positiva	Abbondante versamento di sangue nello stomaco.

Caso I. — Macchia bruno scuro della grandezza di una moneta da cinque lire posta nel centro del condilo esterno del femore del ginocchio destro. Il colore più intenso al centro va degradando verso la periferia e si perde nel tessuto circostante mediante una circonferenza a margini irregolari. Nei preparati colorati si vede che le cellule ben tingibili non si presentano alterate e conservano la disposizione caratteristica delle cartilagini diartrodiali.

Caso II. — Due piccole macchie giallastre, di grandezza presso a poco uguale come due centesimi, cuoriformi e poste una sopra l'altra nella metà superiore della parte interna del condilo esterno del femore destro.

Aspetto normale delle rimanenti parti dell'articolazione. Al microscopio risalta una diminuzione del numero delle cellule che però assumono bene i colori nè mostrano alterazioni strutturali.

Caso III. — Nel centro del condilo interno del femore sinistro una isola leggermente giallastra di forma spiccatamente circolare del diametro di un centimetro circa. La cartilagine di incrostazione si presenta qua e la opacata. Al microscopio niente degno di nota.

Caso IV. — Il condilo interno del femore sinistro e il solco intercondiloideo mostrano nella loro parte superiore una pigmentazione giallastra irregolare non riportabile a nessuna figura geometrica, col massimo diametro obliquo dallo esterno all'interno della lunghezza di circa 4 cm. Nelle sezioni di pezzi fissati in Flemming non si vede degenerazione grassa delle cellule. Qualche scarso elemento si presenta in degenerazione ialina.

Caso V. — Chiazza giallastra della parte inferiore del solco intercondiloideo del femore destro verso i legamenti crociati, della grandezza d'una moneta da una lira. Al microscopio si vede, tra la sostanza fondamentale, scarsa quantità di cellule che presentano quasi tutte degenerazione grassa.

Caso VI. — Macchia di pigmento giallo scura di forma elittica del diametro di circa 2 cm. posta verso il centro del condilo esterno del femore destro e colla massima intensità di colore nella emiellissi interna. Le cellule sono in degenerazione grassa.

Caso VII. — Macchia di pigmento per forma, per grandezza, per situazione identica alla precedente. L'intensità del colore è però uniforme. All'esame istologico si vede che la sostanza fondamentale è tinta in giallo scuro intenso dal Flemming. La sostanza fondamentale si presenta segmentata e le cellule proliferate dimodochè si vedono molte capsule primitive contenenti un gran numero di capsule secondarie. Questo stato pseudo-velvetico della cartilagine è accompagnato da degenerazione grassa di alcuni elementi cellulari.

Caso VIII. — Tutta la cartilagine di incrostazione dell'estremo inferiore del femore sinistro (lato della cangrena) mostra un colore scuro

diffuso tendente all'azzurrognolo. Stante l'avanzata putrefazione è presumibile che questo colore sia dovuto a formazione di solfuro di ferro. Le cellule presentano degenerazione grassa intensa ed in alcuni punti si ha stato fibrillare della sostanza fondamentale. Nel condilo interno del femore destro verso il mezzo esiste una piccola macchia giallo-scura di 1 cm. circa di diametro. L'esame istologico, tranne il pigmento rivela stato normale della cartilagine.

Caso IX. — Chiazza giallo scura intensa di forma stellata di grandezza di una moneta da un soldo posta nella parte esterna e superiore del condilo esterno del femore sinistro, e di uniforme grado di colore. All'esame delle sezioni colorate è solo notevole una accentuata degenerazione grassa delle cellule.

Caso X. — La parte inferiore della cartilagine articolare dell'estremo inferiore del femore destro presenta una lieve tinta giallastra qua e là di un tono più intenso e che nei tagli si vede approfondirsi fino al punto di attacco della cartilagine all'osso. Al microscopio si vede che la sostanza fondamentale è intensamente tinta in giallo scuro dall'acido osmico, che molte cellule si trovano in degenerazione grassa e che le parti superficiali della cartilagine si sono in qualche punto trasformate in tessuto fibroso.

Caso XI. — Pigmentazione ovalare di tutta la parte centrale del condilo esterno femolare destro, giallo chiara di intensità poco marcata. Reperto istologico delle cartilagini normale.

Caso XII. — Sul condilo esterno femorale destro una piccola superficie rotondeggiante non più grande di un centesimo e posta nel mezzo del condilo stesso, appare di colore leggermente brunastro uniforme e spiccante con linea netta dal tessuto circostante. Struttura microscopica normale.

Caso XIII. — Si ha color bruno di tutto il condilo esterno femorale destro. Il colore non è uguale dappertutto, ma in alcuni punti irregolarmente disposti più chiaro e in altri più scuro e questo tanto in superficie quanto in profondità. Istologicamente nulla di notevole.

Caso XIV. — Macchia lievemente giallastra appena notabile nel mezzo del solco intercondiloideo del femore sinistro. Microscopicamente si trovano nello strato profondo della cartilagine cellule scarse con nuclei poco tingibili.

Caso XV. — Chiazza giallo bruna intensa del centro del condilo esterno femorale sinistro, di forma regolarmente rotondeggiante e della grandezza d'una moneta da due soldi. Nelle sezioni microscopiche si vede che il colore è più intenso nelle parti profonde e centrali della cartilagine. Microscopicamente è solo degno di nota il fatto che in alcuni punti le cellule sono molto scarse e che in alcune sezioni colorate coll'ematossilina eosina, qualche po' di pigmento che non è stato estratto dalla soluzione acquosa del colore ha assunto il colorito rosa della eosina.

Se si osservano la tabella e i dati suesposti, si vede che il reperto macroscopico di una pigmentazione non ebbe sempre riscontro in quello microscopico sia per la tenuità di essa, sia per qualche altra ragione che non potei spiegare coi dati che ebbi a disposizione. Nei casi 1, 4, 6, 7, 8, 9, 15 nei quali il pigmento fu microscopicamente visibile con intensità certo differente, si presentò in forma di finissime zolle di forma irregolare e di grandezza un po' diversa, le quali a piccolo ingrandimento impartivano alla cartilagine un colorito più o meno giallo-scuro. Esso per lo più era sparso ad isole nella sostanza fondamentale e nel caso 1 si riscontrò posto ad aloni

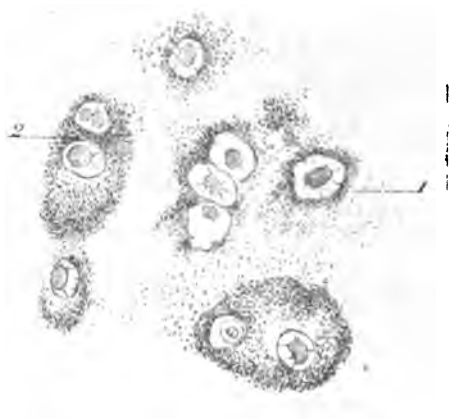


FIGURA 1.

1. — Cellule cartilaginee
2. — Pigmento.

intorno alle cellule (vedi fig. 1). Granuli di pigmento raramente furono riscontrati anche nel protoplasma cellulare in tutti i casi. L'esame a fresco in soluzione fisiologica fu quello che ci giovò di più; perchè la permanenza in acqua e nelle soluzioni acquose o idroalcooliche dei coloranti anche non molto prolungata faceva sparire il pigmento e così pure a più lungo andare quella in glicerina. Anche l'alcool, se tenuto a contatto per tempo abbastanza protratto, lo estraeva sebbene in

minor quantità, tanto che potei conservare del pigmento in sezioni di pezzi fissati in alcool forte e non colorate. Solo nel caso 15 un po' di pigmento salvatosi dall'estrazione fu colorato in rosa dall'eosina. Il pigmento resisteva all'acido idroclorico, prova che in ogni caso praticata per escludere con certezza che si trattasse di infiltrazione di sali calcarei tanto più che si trattava di tessuti di persone in età avanzatissima. Quanto alla topografia del pigmento esso si trovava per lo più evidente verso la parte profonda della cartilagine, ma anche talora (caso 1, 6, 9, 15) si dimostrò intenso nel mezzo e verso il bordo articolare di essa.

La reazione del sangue fu positiva in tutti i casi in cui il pigmento fu microscopicamente dimostrabile tranne nel caso 4, e positiva pure nei casi 3, 5, in cui non lo fu. La formazione del bleu di Prussia ben seguibile sotto al microscopio, corrispondeva ai punti in cui esisteva il pigmento; più tardi spesso si diffondeva. Sicchè nei casi 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 15 è perentoriamente dimostrata la origine ematica del pigmento. Nel caso 4 e nei rimanenti credo che si debba dare un gran peso a ciò che avvertivo in principio, che cioè i pigmenti anche contenenti indubbiamente ferro non tutti e non in tutti gli stadi danno la reazione del bleu di Russia. E per analogia mi sentirei spinto ad emettere l'origine ematogena anche in questi casi.

Quando *Virchow* nel 1866 riportò il primo caso di ocronosi dette gran peso alle alterazioni senili della cartilagine come causa del deposito di pigmento. Dai casi di pigmentazione da me esposti si vede quanto frequente sia la degenerazione grassa delle cellule cartilaginee ed in un caso si trova anche quello stato detto da *Cornil* e *Ranvier* pseudo velvetico. Inoltre è caratteristica la sede della pigmentazione, il più delle volte nel centro dei condili nei punti cioè di maggior attrito presentando in ciò grande analogia con i depositi di pigmento della pelle nei punti di attrito, p. e. ai fianchi delle donne che portano il busto.

Dall'avere riscontrate così frequenti nei vecchi delle pigmentazioni della cartilagine nella massima parte dei casi di

origine ematogena, all'ammettere con *Virchow* che essi non sieno che i primi stadi della alterazione da lui chiamata ocronosi, è breve il passo. Di solo 9 di questi casi rarissimi si fa fin oggi mensione nella letteratura medica. Nè sulla natura del pigmento si trovano d'accordo gli autori, ma sono divisi in due campi; alcuni hanno tentato di dimostrare la provenienza ematica del pigmento, altri preoccupati dalla presenza di elementi abnormi negli escreti dei pazienti, quali la melanina e l'alkaptone, hanno indagato la parte da questi rappresentata nella affezione.

Il paziente di *Virchow* (1) era un vecchio di 67 anni con anamnesi completamente negativa e morto per aneurisma dell'aorta discendente. Alla autopsia, *Virchow* trovò ocronosi delle cartilagini costali, sternali sterno-clavicolari, delle encondrosi del bacino, delle cartilagini delle articolazioni degli arti, inoltre delle cartilagini del laringe, del naso, dell'orecchio. Di più si aveva colorito bruno delle inserzioni tendinee delle capsule articolari. Il colore delle cartilagini in massima parte era ebano, in tagli più fini il colore nero diveniva giallastro. L'aspetto era di un fenomeno di imbibizione come fosse impregnata di sali d'argento, tantochè l'A. credette da prima che il fenomeno fosse dovuto all'uso di sali di argento, ma ciò non risultò dall'anamnesi e chimicamente non si trovò argento, nè altri metalli, ma ferro in piccola quantità. Il pigmento al microscopio si mostrava nella sostanza fondamentale e nei punti più scuri anche nelle capsule cartilaginee.

Nelle cellule non si trovava pigmento. Il pigmento era un colore organico che in parte si estraeva con ammoniaca ed aveva simiglianza con l'ematina. La sostanza colorante era resistente verso la soda e l'acido solforico; acquistava colore però più intenso. Parlavano inoltre per l'analogia con l'ematina il fatto che le parti colorite erano le più profonde in vicinanza dell'osso cioè dei vasi nutrizi, e la facilità che presentano le cartilagini alla imbibizione di ematina qualora si macerino in acqua sanguinolenta. Siccome le cartilagini del ginocchio presentavano alterazioni senili e in tutti gli organi vi era un certo stato di infiammazione cronica, così *Virchow* spiegò il suo caso come una discrasia cromatica favorita da tali stati patologici,

Boström (2) nel 1891 pubblicò pure un caso di ocronosi di cui nessun altro caso era stato descritto dopo quello di *Virchow*. Una donna di anni 44 venuta a morte per ernia ombelicale incarcerata presentava colorito nero intenso delle cartilagini costali, di quelle del bacino, della articolazione sterno-clavicolare, delle articolazioni degli arti. La colorazione nera era anche nell'endocardio e nell'intima delle arterie. Al microsco-

pio si vedeva un pigmento diffuso esclusivamente depositato nella sostanza fondamentale giallastra o bruna. Il pigmento era granuloso amorfo, rosso-bruno.

Si aveva qualche granulo nelle cellule. L'importanza di questo caso sta nel fatto che qui non si aveva l'esagerazione del pigmento senile, secondo il concetto di *Virchow*, perchè la donna era relativamente giovane e per di più le cartilagini non erano affette da mali senili. *Boström* spiega la sua osservazione come una inibizione di emoglobina il cui insorgere era dovuto forse all'ernia ombelicale incarcerata. Però osserva che si tratta solo di ipotesi e una decisione finale su questo raro pigmento non può essere pronunciata.

Furono poi descritti altri casi simili per le qualità fisiche e chimiche del pigmento.

Nel 1892 *Hansemann* (3) descrive il terzo caso di un paziente di sesso maschile di 44 anni che aveva edema generale ed aneurisma del ventricolo sinistro. Egli aveva avuto melanuria per 18 anni.

Heile (4) ricorda il quarto e quinto caso riferentisi ad una femmina di anni 36, morta per peritonite in seguito a rottura di gravidanza tubarica, e ad una donna di anni 52 con ulcera cronica della gamba e lesione della valvola mitrale.

Il sesto caso è riportato da *Hecker* e *Wolf*. (5) Il paziente era un uomo di anni 78 con melanuria di lunga durata ed endocardite cronica. Negli occhi vi erano macchie nere della sclerotica per 3 o 4 mm. dal bordo corneale. Le urine a volte erano normali per colore, a volte avevano un colorito brunastro. Divenivano nere lasciandole per circa 2 giorni nel vaso. L'oscuramento era presente da 11 anni, ma non costante. Si poteva escludere sangue, pigmenti biliari, indacano, pirotechina e sostanze medicinali.

Le orine non erano ridotte dai reattivi cuprici. *Hecker* e *Wolf* vennero da queste reazioni alla conclusione che si trattasse di vera e propria melanuria. Dopo morte si ritrovò la solita ocronosi delle cartilagini, arterie, etc.

Il settimo caso è ricordato da *Albrecht* (6). In un uomo di 47 anni con tubercolosi polmonare le urine erano colorate in bruno e ridotte dal solfato di rame, però la presenza di alkaptonuria non era provata perchè non si ottenevano tutte le reazioni caratteristiche di essa. La necroscopia mostrò ocronosi generalizzata. Speciale interesse offriva il colore grigio-bleu della parte interna dell'orecchio come fosse dovuto a vene dilatate.

Osler (7) riporta l'ottavo e nono caso di ocronosi e nei suoi pazienti vi era alkaptonuria ben riconosciuta con reazioni chimiche. Vi era pigmentazione delle cartilagini dell'orecchio e della sclerotica e un rimarcabile color ebano della pelle del naso o delle guancie. Dei suoi due casi, uno si riferisce ad un uomo di 57 anni diabetico. L'altro, fratello del

precedente, morì per pneumonia. *Osler* ridomanda quale rapporto interceda fra l'alkaptonuria e l'ocronosi. Dopo aver notato che i pochi casi di alkaptonuria con autopsia non menzionano oscuramento di cartilagini e che nei casi di ocronosi solo alcuni presentavano sicuramente alkaptonuria, conclude che l'alkaptonuria non è che un indice della notevole alterazione del ricambio che si associa alla pigmentazione dei tessuti cartilaginei.

Nella disamina della casistica riportata io per i risultati ottenuti dall'esame della pigmentazione delle cartilagini senili, propendevo con forti ragioni a credere che il pigmento ocronotico fosse di origine ematica sia che una alterazione senile favorisse il suo deposito nelle cartilagini, sia che ciò fosse aiutato da una profonda alterazione di tutto il metabolismo svelatoci dalla presenza di melanina o di alkaptone nelle urine.

Ma può l'imbibizione e la pigmentazione ematica della cartilagine riprodursi sperimentalmente?

Ebbi occasione di pormi questo quesito nell'occuparmi in quest'anno dell'assorbimento delle cavità articolari in cui fra le varie altre sostanze introdussi anche del sangue. Se è vero che normalmente i principî nutritivi arrivano alla cartilagine articolare dal midollo osseo, è però anche vero che possono avere un assorbimento dirò così esogeno. Così *Bunge* (8) nel 1887 iniettando dell'asfalto nella sinoviale ritrovava nelle cellule e nella sostanza fondamentale cartilaginea la materia di iniezione, e *Rretterer* ottenne lo stesso nel 1899 facendo assorbire del bleu di metilene dalle cartilagini costali. Gli Autori che si sono occupati del modo di comportarsi del sangue nelle articolazioni, il *Kocher*, il *Langenbeck*, il *Riedel*, lo *Schede* e il *Volkmann* (9) ponendo mente sopratutto alla sua coagulabilità o meno e ai suoi esiti ulteriori, a quanto io so non tennero conto del come e del quanto ne venisse assorbito dalla cartilagine.

Mi parve quindi interessante vedere se l'opinione del *Virchow* poteva trovare appoggio nei fatti sperimentali.

Ho fatto una serie d'esperienze su conigli. Scelsi questo ultimo animale da esperimento perchè in esso è facile intro-

ducendo l'ago della *Pravaz* alla parte esterna del legamento rotuleo di penetrare nell'articolazione del ginocchio e portarvi 1|2 c.c. di liquido. La cavità del ginocchio del coniglio in media contiene 1|2 c.c. di liquido senza fortemente rigonfiarsi; potrebbe contenerne anche di più senza che per le ricerche speciali si avessero inconvenienti, ma anzi come ben si comprende vantaggi dall' aumento della pressione intraarticolare. E da prima avevo pensato di valermene. Però iniettando io diluzioni di sangue non defribinato in *Nacl*, ne avveniva che la pressione intraarticolare mi preduceva un assorbimento così rapido che ho perduto diversi animali per intossicazione da fermento-fibrina, e sono quindi stato obbligato a dosi più basse. La rapidità dell' assorbimento sinoviale dimostrata anche dal *Rizzo* (10), che iniettando 25 ctg. di soluzione di acido salicilico nel ginocchio di un coniglio trovò la reazione positiva nelle urine dopo 8 minuti, viene anche più luminosamente provata da questi fatti occorsimi, in cui si può dire che la morte dell'animale avveniva durante l' iniezione. Ma su questo argomento avrò occasione d' intrattenermi nell' altro lavoro dell' assorbimento delle articolazioni. Il sangue che iniettavo era sangue dello stesso animale tolto da punture delle vene auricolari da cui facilmente mi procuravo 10 grosse gocce che mescolavo a 1 c.c. di soluzione fisiologica sterile e, come ho detto, di questa soluzione iniettavo la metà di 1 c. c. Mi sono servito di conigli vecchi e di conigli giovani per vedere l' influenza che fosse per avventura da riportarsi all' età. Inoltre talvolta mediante laccio anelastico alla coscia che toglievo dopo due ore, procuravo una stasi nell' arto. Questa come *Maffucci* (11) prima e poi il *Rizzo* hanno dimostrato, produce un ritardo nell'assorbimento sinoviale, onde io potevo sperare in una maggiore efficacia di imbibizione dal più prolungato contatto del liquido ematico con la cartilagine. A volte irritai l' articolazione mediante energici movimenti dell'ago della *Pravaz*, a volte ottenni lo stesso scopo mediante la introduzione in essa di 1|2 c.c. di emulsione in acqua di essenza di trementina in proporzione di una goccia in 5 c.c. di acqua. Le iniezioni venivano fatte

giornalmente e la quantità assoluta di liquido iniettato variò da un minimo di 4 e un massimo di 8 c. c. di soluzione di sangue rispettivamente in 8 e 16 giorni. Ucciso al momento voluto il coniglio per trauma cerebrale, facevo a mano o per congelazione delle sottili fette delle cartilagini dei condili femorali e le esaminavo a fresco in soluzione fisiologica; altri pezzetti fissavo in alcool forte; l'intero capo inferiore del femore e talora il superiore della tibia veniva pure fissato in alcool forte e poi incluso previa decalcificazione in soluzione ana 5 0[0 di acido nitrico e formolo.

Le sezioni venivano esaminate senza colorazione e con le comuni colorazioni: ematossilina ed eosina, ematossilina e *Van Gieson;* carminio litico e acido picrico, ecc. La prova del *f*erro veniva fatta con tutte le norme e precauzioni esposte al principio del lavoro.

Anche questa volta riassumo in una tavola i risultati delle esperienze facendoli seguire da alcune considerazioni d'indole particolare e generale.

N. d'ordine	Coniglio	Peso gr.	Sede dell'iniezione	Quantità della soluzione iniettata c. c.	Durata dello esperim. giorni	Pigmentazione	Prova del sangue	*Annotazioni*
1	Giovane	600	Ginocchio destro	5	10	manca	negativa	
2	Giovane	500	Ginocchio destro	4	8	manca	positiva	
3	Giovane	700	Ginocchio sinistro	4	10	manca	positiva	
4	Giovane	600	Ginocchio destro	8	16	manca	negativa	Si procura ogni giorno stasi con laccio anelastico che si toglie dopo 2 ore.
5	Giovane	600	Ginocchio destro	4	8	presente	positiva	
6	Adulto	1500	Ginocchio destro	6	10	manca	positiva	
			Ginocchio sinistro	6	10	manca	positiva	
7	Giovane	500	Ginocchio destro	5	10	leggera	positiva	Irritazione delle articolazioni mediante energici movimenti dell'ago della Pravaz.
			Ginocchio sinistro	5	10	leggera	positiva	
8	Giovane	700	Ginocchio destro	8	16	manca	positiva	Irritazione id. id. Stasi col solito mezzo.
			Ginocchio sinistro	8	16	leggera	positiva	
9	Adulto	3000	Ginocchio destro	4	12	manca	positiva	Stasi col solito mezzo.
10	Adulto	2500	Ginocchio destro	6	12	leggera	negativa	
11	Giovane	600	Ginocchio destro	4	8	leggera	positiva	Irritazione della cavità articolare con iniez. di trementina.
12	Giovane	500	Ginocchio destro	7	14	leggera	positiva	Irritazione id. id.
13	Giovane	500	Ginocchio destro	6	12	manca	positiva	Irritazione id. id.
14	Giovane	700	Ginocchio destro	7	14	presente	positiva	
15	Giovane	600	Ginocchio destro	7	14	presente	positiva	

All'autopsia dei conigli il più delle volte non si riscontrarono residui di sangue nell'articolazione, solo nei conigli 3, 4 si nota la presenza di piccoli grumetti sanguigni liberi nella cavità articolare. Le cartilagini si presentano quasi sempre di colorito e lucentezza normali simili a quelle dell'altro lato che serviva di controllo. Nei conigli 3, 5, 11, 12, 13, 14, 15 è però visibile un opacamento ed oscuramento di alcune parti della cartilagine, specie verso il centro dei condili. Nei conigli 7 ed 8 nessuna traccia visibile dei traumi portati con l'ago della *Pravaz*. Nei conigli 11, 12, 13, si ha fuoriuscita di liquido puriforme all'apertura dell'articolazione e la loro sinoviale è enormemente ispessita e come lardacea. Nelle sezioni colorite con i metodi comuni non si riscontrano alterazioni di molta importanza, solo talvolta qualche cellula presenta la degenerazione ialina e qualche cartilagine, ma raramente mostra un aspetto fibrillare della sostanza fondamentale. Nel coniglio 5 in preparati colorati coll'emateina eosina in rari punti si vedono nella sostanza fondamentale dei corpicciuoli discoidi tinti in rosso dalla eosina, che hanno l'aspetto di globuli rossi. Nei conigli 11, 12, 13 alla superficie della cartilagine esiste uno strato di cellule di pus.

La pigmentazione fu potuta riprodurre 8 volte, intensamente nei conigli 5 e 15, un po' meno nel 14, ancor meno negli altri. Essendo le differenze solo di grado, riporto la descrizione del coniglio 5 che è il più tipico. All'esame di sottili fette fatte con un rasoio e esaminate in soluzione fisiologica, si vede che la sostanza fondamentale invece della trasparenza ed omogeneità normali è di colore giallo scuro dovuto al fatto che è infiltrato completamente di granuli di forma non ben definita, ma in genere rotondeggianti, di color bruno o rosso bruno, splendenti non uniformi per grandezza (vedi fig. 2). Questi granuli occupano nella sostanza ialina in prevalenza la parte prossima al tessuto osseo, mentre si vanno facendo più rari verso il bordo articolare della cartilagine. Il pigmento non è uniformemente distribuito con la stessa intensità anche nelle parti profonde della cartilagine, ma qua e là vi sono chiazze più scure che si alternano con chiazze più chiare senza che

appaia una ragione qualsiasi determinante questa irregolarità di distribuzione. I granuli di pigmento si trovano ma in minor quantità, entro le capsule cartilaginee tantochè l'aspetto della sezione è quello di tante cavità chiare corrispondenti alle capsule cartilaginee, in mezzo ad una rete a spesse maglie di colorito oscuro. Non tutte le parti della cartilagine sono pigmentate, poichè le sezioni di essa fatte verso la periferia in prossimità dei punti di inserzione della sinoviale non mostrano oscuramento di sorta. E ciò forse potrebbe spiegarsi

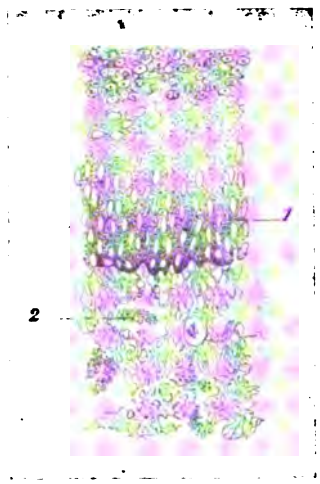


FIGURA 2.

1. — Pigmento ocronotico.
2. — Cellule degli spazi midollari cariche di pigmento.

col fatto messo in evidenza dal *Maffucci*, essere appunto questi i luoghi di elezione dell'assorbimento sinoviale, talchè ivi l'esistenza di ampie vie di scarico possa favorire il dirigersi della corrente di assorbimento da quel lato piuttosto che da quello della cartilagine. Le cellule degli spazi midollari di quella sottile listerella di osso che fu portata via insieme alla cartilagine, si presentano pure infarciti di granuli simili in tutto a quelli della cartilagine, mentre non se ne vedono nelle trabecole e nelle cellule ossee. Se per po' si protrae l'os-

servazione a fresco in soluzione fisiologica e così, ma un po' più a lungo, in glicerina, si vede il colorito del fondo farsi man mano più chiaro e i granuli a poco a poco scomparire, tanto che dopo circa un quarto d'ora la cartilagine riprende il suo aspetto normale.

Trattando le sezioni con alcool cloridrico il pigmento non cangia in apparenza. Il pigmento si può osservare sebbene in minor quantità nelle sezioni di pezzi fissati in alcool forte e non colorate, perchè per il soggiorno nelle soluzioni acquose delle comuni sostanze coloranti viene a scomparire e nelle sezioni così trattate solo qua e là la presenza di scarsi granuli isolati o in piccoli aggruppamenti, incolori o colorati dalla eosina o acido picrico ricorda l'esistenza del pigmento.

Sul determinarsi della pigmentazione pare non abbia avuto alcuna influenza l'età del coniglio, nè le irritazioni prodotte, nè la stasi, perchè la pigmentazione più intensa si ebbe nei conigli 5 e 15 giovani e non sottoposti ad alcuna irritazione. La stessa cosa si dica rispetto alla quantità di sangue iniettato e alla durata dell'esperimento. È vero però che questi due dati variarono in limiti così ristretti da coniglio a coniglio che non si può escludere, anzi appare probabile che si sarebbe ottenuta pigmentazione ove non si ebbe ed esagerazione di essa ove si ottenne, se le esperienze fossero durate per mesi e mesi e magari per anni. Ed è questa d'altra parte la condizione che normalmente si avvera nell'uomo. In questo pensiero ci conforta anche il reperto positivo della prova del ferro anche nei casi 2, 3, 4, 6, 10, 13, in cui la pigmentazione mancò. Come per le cartilagini umane seguii al microscopio il formarsi dei granuli di bleu di Prussia che si avverava là dove esisteva il pigmento per ovviare all'inconveniente del suo successivo diffondersi. Ebbi la controprova della esattezza della reazione dal fatto che nel coniglio 5 nei pezzi fissati in formolo il pigmento scomparve e così pure la siderosi. Notevole il reperto del coniglio 6 in cui mancò la pigmentazione, ma si ebbe siderosi intensa non però nella sostanza fondamentale, ma prevalente nelle capsule cartilaginee contro la norma. L'esistenza della prova del ferro in tutti i

casi, tranne in due, dimostra chiaramente che si ha un attivo assorbimento, da parte della cartilagine, del sangue versato nelle articolazioni.

Nei conigli 5 ed 8 esaminate microscopicamente l'arteria femorale e l'aorta non si notò pigmentazione dell'endotelio.

Il pigmento delle cartilagini senili, quello dei casi descritti di ocronosi e quello da me riprodotto sperimentalmente nei conigli hanno fra di loro si può dire identità di caratteri fisici, chimici, topografici. Tutti e tre infatti sono costituiti da zolle amorfe, bruno-rosse, splendenti, solubili in acqua, in glicerina, parzialmente in alcool, resistenti agli acidi e quindi organici, situati di preferenza nelle parti profonde della cartilagine e nella sostanza fondamentale, scarsamente nelle cellule. Tutti questi caratteri e specialmente la dimostrata reazione del ferro del pigmento senile e di quello sperimentale, la presenza di ferro notata nel suo caso di ocronosi di *Virchow*, ci fanno ritenere che con ogni probabilità si tratti sempre dello stesso pigmento di origine ematica. Le alterazioni delle cartilagini, lo stato infiammatorio delle articolazioni, la profonda alterazione del ricambio organico di cui fan fede la melanuria e l'alkaptonuria, non hanno a mio modo di vedere che una azione coadiuvante per il determinarsi della pigmentazione o non sono che l'esponente del fatto principale che è la esistenza della messa in libertà di una grande quantità di pigmento ematico.

Anche per effetto di alterazioni locali delle articolazioni (emartri) o di lesioni del midollo osseo sub condrale (spandimenti sanguigni) si può verificare dal sangue versato la messa in libertà del pigmento che va ad infiltrare la cartilagine d'incrostazione. Ciò avviene indipendentemente da condizioni patologiche del tessuto cartilagineo. Difatti nei miei conigli si produceva la pigmentazione della cartilagine perfettamente normale — ed anche nell'uomo ciò è stato dimostrato da *Boström*, il quale nel caso di ocronosi da lui osservato e descritto, riferiva come si trattasse di una giovane donna le cui cartilagini, all'infuori della pigmentazione, erano istologicamente integre.

Da quanto fin ora esposi credo di poter concludere:

1° Le cartilagini articolari di adulti, presentano spesso delle pigmentazioni di origine il più delle volte ematogene.

2° Il pigmento ocronotico dei nove casi descritti è stato rinvenuto in maggior abbondanza e diffuso talora anche all'intima delle arterie oltre che alle cartilagini perchè le condizioni che favorivano la sua deposizione duravano da lungo tempo.

3° La degenerazione grassa delle cellule di cartilagine non si può considerare come un'alterazione speciale che favorisca il depositarsi del pigmento ocronotico, e ciò malgrado sia nota la grande affinità che in genere i grassi hanno per i pigmenti.

4° Si può riprodurre sperimentalmente in alcuni animali (conigli) mediante ripetute iniezioni endoarticolari di sangue omogeneo un pigmento cartilagineo con tutti i caratteri del pigmento ocronotico.

Alla fine di questo primo lavoro fatto sotto la sua direzione, sento il desiderio e il dovere di esprimere all'illustre mio maestro, prof. *Bonome*, i sensi del mio grato animo.

Padova, luglio 1904.

Bibliografia.

1. Virchow, Allgem. Ochronosi der Knorpel u. Knorpelähnlichen Theile. Arch., Bd., 37 1866.
2. Bostrom, Ueber dia Ochronose d. Knorpel. (Intern. Beitr. Festchr. f. Virchow, II, 1891).
3. Hansemann, Berliner Klinische Wochenschrift, 1892, Bd. XXIX, pag. 660.
4. Heile, Virchow's Archiv., 1900, Bd. clx., pag. 148.
5. Hecher e Wolf, Festschrift. Dresden Hospital, 1899, pag. 325.
6. Albrecht, Zeitschrift für Heilkunde, 1902, Bd. XXIII, pag. 366.
7. V. Osler, Ochronosis: the pigmentation of Cartilages, Sclerotics, and skin in Alkaptonuria. (The Lancet, Jan. 2, 1904).
8. Retterer. Voies d'absorption du cartilage. (Comptes rendues de Biologie, 1899, pag. 481).
9. Ziegler, Trattato di An. patologica speciale, pag. 218.
10. L. Rizzo, Sul potere di assorbimento delle articolazioni in condizioni normali e patologiche. Napoli, 1903.
11. Maffucci, Esperimenti sull'assorbimento delle articolazioni. (Il movimento medico-chirurgico. Anno XI, fasc. 6, 1883).

[Dall'Istituto Farmacologico della R. Università di Bologna.
diretto dal Prof. I. Novi].

LA SECREZIONE BILIARE NELLA RIALIMENTAZIONE.

Ricerche sperimentali

per FERDINANDO BAJETTI
Dottore in Medicina Veterinaria.

Nei suoi studi sulla rialimentazione, *Pugliese* (1) vide che il fegato dei cani rialimentati, dopo un lungo digiuno, presentava un aumento notevole di peso già al 3° e 4° giorno di rialimentazione. Osservò pure che nel fegato si accumulavano grandi quantità di glicogene, e aumentavano tutti i suoi componenti organici e inorganici. In seguito a questi risultati diede a me per compito di studiare la secrezione biliare nella rialimentazione; per vedere se coll'aumento dei materiali nutritizii cresceva pure, e proporzionalmente, l'attività funzionale del fegato.

Ho praticato le mie esperienze su un grosso cane bracco del peso di kg. 21, operato di fistola biliare completa quattro mesi avanti di iniziare le mie ricerche. A diverse riprese abituai il cane a stare tranquillo nell'apparecchio di *Cyon*, cosa che si ottenne facilmente data l'indole tranquilla dell'animale.

Cura speciale ebbi nello stabilire la dieta, poichè si trattava da un lato d'alimentare sufficientemente il cane, e dall'altro di far sì che il cibo potesse venire interamente consumato senza danno dell'animale, quando doveva essere rialimentato dopo

(1) Pugliese, *Études sur la réalimentation.* (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale, juillet 1903, t. V, pag. 666; t. VI, mars 1904, pag. 193).

il digiuno. Esclusi la carne, perchè nella rialimentazione, dopo un digiuno prolungato, porta disturbi renali caratterizzati dal passaggio d'albumina nelle urine, per il che l'animale può anche soccombere.

Bozzi (1) ha fatto rilevare che è sufficiente un'alterazione non grave del fegato, perchè si possa avere secondariamente un'affezione renale nei casi di paresi intestinale, la quale può far seguito ad atti operativi anche leggieri sull'addome; dovendo il rene eliminare non solo i prodotti della metamorfosi regressiva, ma anche i veleni formatisi in maggior copia nell'intestino in seguito alla diminuita tonicità intestinale.

Nel mio caso l'intestino era certo in uno stato d'inerzia per il prolungato digiuno, durante il quale aveva sospese le proprie funzioni chimiche e meccaniche; e inoltre in esso non arrivava più la bile che sappiamo essere un fattore importantissimo della peristaltica intestinale. Dopo quanto ho ricordato è facile comprendere come i processi fermentativi dovevano farsi più intensi rialimentando il cane con dieta carnea. Di più la cellula epatica se pure funzionalmente integra, come vedremo, alla fine del digiuno doveva trovarsi in uno stato di minore resistenza, e quindi più facilmente alterabile. Infatti *Aducco* (2) dimostrò che nel digiuno le sostanze tossiche agiscono più energicamente per la minore resistenza degli elementi cellulari, e *Pugliese* (3) osservò che nel digiuno prolungato diminuisce nella cellula digiunante il potere ossidante e sintetico. Si riannodi ora la minore resistenza della cellula epatica e il suo minore potere sintetico alla fine dell'inanizione, colla maggiore produzione di veleni intestinali, che certo si verifica non appena si somministra a un cane

---

(1) Bozzi, *Contributo alla fisiopatologia del fegato.* Volume giubilare per il 25mo anniversario cattedratico del Prof. Novaro, 1898.

(2) Aducco, *Influenza del digiuno sopra l'intensità di azione di alcune sostanze tossiche.* (Atti della R. Accademia dei Fisiocritici, serie V, vol. V, 1894).

(3) Pugliese, *I processi d'ossidazione negli animali a digiuno.* (Archiv. Ital. de Biologie, vol. XIX, pag. 361, 1893); *I processi d'ossidazione negli erbivori alimentati ed in inanizione.* (Arch. Ital. de Biol., vol. XIX, pag. 402, 1893); *I processi sintetici negli animali a digiuno.* (Annali di Chimica e Farmacologia, vol. XVIII, fascic. V-VI, 1893).

estenuato per lunga astinenza un ricco pasto di carne, e si spiega facilmente l'alterazione renale osservata nei cani rialimentati con carne. Il fegato che è l'organo precipuo in cui i veleni intestinali trovano da accoppiarsi e rendersi così innocui, non potrà, subito dopo un digiuno prolungato, trattenerli e trasformarli tutti, per cui una parte passerà in circolo e si eliminerà per l'epitelio renale, alterandolo. Inoltre si noti che il rene durante il digiuno diminuisce indubbiamente di funzionalità per il minor lavoro da compiere, e trovandosi, in seguito alla rialimentazione carnea, a dover eliminare grande quantità di prodotti azotati, potrà facilmente alterarsi, alterazione che ci viene indicata appunto dal passaggio dell'albumina nelle urine.

Esclusa quindi la carne mi sono attenuto a una dieta di latte, burro e zucchero nel rapporto di litri 1 di latte, grammi 50 di burro e gr. 100 di zucchero. Questa dieta fu sufficiente a fare oscillare solo in limiti ristretti il peso del cane quando era in condizioni normali di nutrizione (kg. 21.6 : 21.9), e non apportò alcun disturbo all'animale quando venne rialimentato. Di più la somministrazione di burro e zucchero valse a dare all'animale una sufficiente provvista di sostanze termodinamogene, precauzione necessaria, trattandosi di un animale che alla fine del digiuno aveva una temperatura rettale un poco inferiore alla normale.

Non mi sono limitato a notare la quantità di bile secreta nei varî stadî dell'esperienza (stato normale di nutrizione, digiuno, rialimentazione), poichè la ricerca sarebbe stata troppo incompleta, per illuminarci sul vero decorso della secrezione biliare nella rialimentazione, ma determinai pure il peso specifico, il residuo secco, e la quantità relativa di pigmenti biliari. E ben sapendo che il muco non è un prodotto della cellula epatica, e che la sua quantità, molto variabile, poteva alterarmi sensibilmente i valori ottenuti per il residuo secco, ho eseguito pure la determinazione del muco il cui peso tolsi da quello complessivo del residuo secco.

Nella seconda serie di ricerche aggiunsi la determinazione dello zolfo della bile, precipitata previamente con al-

cool per allontanare il muco e quelle tracce di solfati che potevano essere contenuti in essa. In questo modo lo zolfo non poteva provenire in massima parte che dall'acido taurocolico, che sappiamo essere l'unico acido biliare, o almeno quello che si trova in prevalenza nella bile di cane. Così potei anche seguire le eventuali modificazioni che subiva l'eliminazione di detto acido durante il digiuno e la rialimentazione. Ho determinato anche lo zolfo del muco; essendo anche questo un composto solforato.

Sommando lo zolfo contenuto nell'estratto alcoolico e quello contenuto nel muco, ho potuto rilevare come il fegato fissava nella rialimentazione un elemento minerale così importante per la biligenesi, come lo zolfo.

Quanto ai metodi analitici seguiti li riassumerò brevemente.

Determinai il peso specifico col picnometro; il residuo secco l'ottenni facendo evaporare a bagno-maria una quantità determinata di bile e poscia tenendola in stufa (105°C–110°C) sino a costanza di peso, il muco precipitandolo mediante l'alcool, e raccogliendo su filtro tarato il precipitato che lavai con alcool bollente. Indi lo tenni in stufa, come per il residuo secco, sino a costanza di peso.

Feci la determinazione dei pigmenti biliari basandomi sulla diluizione (di un cm^3 di bile) necessaria, perchè comparisse chiaro allo spettroscopio l'estremo violetto dello spettro.

Per ottenere lo zolfo del filtrato alcoolico, feci evaporare questo a bagno-maria, con aggiunta di alcune goccie di acido nitrico, poscia calcinai, ripresi il residuo trattandolo con acido cloridrico e precipitai con cloruro di bario; ebbi così solfato di bario che raccolsi su filtro a peso noto di ceneri, lavai, calcinai e pesai. Dal solfato di bario ottenuto fu facile risalire allo zolfo.

Per determinare lo zolfo del muco, incenerii il muco con un po' di carbonato di sodio purissimo per favorire la combustione; ripresi le ceneri con acido cloridrico e proseguii come sopra ho ricordato.

Risultati delle esperienze.

Nella tabella che segue sono raccolti i dati ottenuti analizzando la bile raccolta durante il periodo normale; prima, cioè, che l'animale venisse sottoposto al digiuno.

TABELLA

Data	Peso del cane	Totale bile raccolta	Media oraria	Densità	Muco °/₀ bile in gr.	Residuo secco °/₀ bile in gr.
4 luglio 1903	21.9	55.5	6 9	1.007	0.77	4.14
5 » »	21.5	57	7.12	1 0074	0.96	4.03
6 » »	21.6	32.5	4.06	1.008	1.03	4.59
7 » »	21 6	32 5	4.06	1.008	1 46	4.59

Dai dati raccolti si rileva, che il peso del cane discese da kg. 21,9 a kg. 21,5 ÷ 21,6, il che fu certamente in rapporto coll'abbondante evacuazione intestinale che si ebbe sotto l'azione della dieta lattea, non avendo svuotato l'intestino dell'animale prima di cominciare l'esperienza. Tralasciai questa precauzione, perchè il peso assolutamente esatto dell'animale non era richiesto dalle mie esperienze. Pertanto io credo di potere considerare il peso di kg. 21, 6 come il peso assoluto del cane.

Esaminando le quantità di bile raccolta nelle otto ore di esperienza, colpisce subito la forte oscillazione fra i limiti di cm³ 57 e cm³ 32,5, corrispondenti a una media oraria di cm³ 7,12 e 4,06. Questa oscillazione probabilmente è dovuta alla dieta lattea, la quale portò una diminuzione nella secre-

zione della bile; mentre nei primi due giorni questo non si verificò perchè l'animale risentiva ancora l'influenza dei cibi precedenti.

Rivolgendo la nostra attenzione alla quantità oraria troviamo un aumento costante, con un massimo più frequente alla quinta ora. Le ricerche fatte sul rapporto fra alimenta-

Residuo secco °/₀ bile senza muco	Diluizione	Quantità di bile raccolta nelle singole ore							
		1	2	3	4	5	6	7	8
3.37	50	4	4	3	9	10	19		6.5
3 07	40	5	9	8	5	6	7	10	10
3 56	40	4	3.5	4	5	6	2	3.5	4.5
3.13	50	4	3.5	1	4	7	4	5	4

zione e quantità di bile, ci inducono ad ammettere, anche in questo caso, una dipendenza diretta fra somministrazione del cibo e aumento della quantità oraria della bile. Questo aumento comparve più o meno presto a seconda che l'alimento venne più o meno presto assorbito, e portato così al fegato in un tempo minore o maggiore.

La densità della bile oscillò fra 1008 e 1007 fu cioè proporzionale alla quantità di bile raccolta, e sopratutto a seconda che la bile conteneva una percentuale maggiore o minore di muco. Di qui la necessità di determinare il muco per potere conoscere esattamente il quantitativo per cento dei componenti fissi della bile. E infatti dalla tabella appare che mentre il residuo secco complessivo della bile variò per 4,59 e 4,03, esso discese a 3,13 ÷ 3,07 quando si detrasse il muco.

Se si pone mente che il giorno 4 luglio con una quantità complessiva di bile di cm³ 55,5 si trovò un residuo secco senza muco del 3,37 %, e il giorno 7 luglio, con una quantità complessiva di bile di soli cm³ 32,5, il residuo secco senza muco fu del 3,13 %, dobbiamo conchiudere che non vi fu alcun rapporto fra quantità assoluta di bile eliminata e il suo contenuto in principii fissi, e che questi ultimi oscillarono fra limiti ristretti.

TABELLA II.

Data	Peso	Temperatura	*Osservazioni*
8 luglio 1° digiuno.	21.6	38°.7	Il cane beve circa 100 cm³ d'acqua al giorno.
9 »	21.0	38°.5	
10 »	20.6	38°.6	
11 »	20.2	38°.4	
12 »	20.2	38° 4	
13 »	19.8	38°.5	
14 »	19.5	38° 5	
15 »	19.3	38°.6	Nelle urine è evidente la reazione di Gmelin.
16 »	19.2	38°.6	
27 »	17.5	38°.5	
28 »	17.3	38°.4	
29 »	17.2	38°.3	
30 »	17.0	38°.4	Il cane è diminuito del 22.22 %.

Infine è dato rilevare che fu lieve l'oscillazione dei pigmenti contenuti nella bile, perchè la diluizione necessaria, affinchè apparisse l'estremo violetto dello spettro, variò fra un

massimo di 50 e un minimo di 40. Tutti questi fatti ci dicono quindi che la bile in condizioni normali fisiologiche, varia poco nella sua composizione, astrazione fatta per il muco, che, come ho sopra ricordato non è un prodotto dell'attività specifica delle cellule epatiche.

Raccolta ed esaminata la bile per un periodo di normale alimentazione, misi, come ho accennato, il cane a digiuno. Questo durò 23 giorni. La perdita in peso fu del 22,22 °/₀ e la temperatura rettale non presentò che una diminuzione trascurabile. Era dunque in quelle condizioni che il *Luciani* definì con frase felicissima di « inanizione fisiologica ».

Quantunque lo stato generale dell'animale, tolto il dimagramento, fosse ottimo, pure rilevai nelle urine la presenza di pigmenti biliari. Inoltre la quantità di bile secreta durante il periodo d'inanizione fu così piccola, che non mi fu possibile praticare su di essa alcuna determinazione.

La presenza di pigmenti biliari nelle urine può spiegarsi, ricordando che il cane lambendosi il seno fistoloso, introduceva per la via della bocca quella poca bile che defluiva, e che in questo caso doveva essere assorbita principalmente per la via del tubo gastro-enterico. Poteva così passare in circolo e eliminarsi colle urine. Ma non è improbabile che un'altra sia stata la causa della presenza dei pigmenti biliari nelle urine. In un cane robusto con fistola gastrica ho osservato che, col progredire del digiuno, le urine presentavano pure manifesta la reazione di *Gmelin*. È improbabile che qui si trattasse di bile assorbita dall'intestino; perchè allora tale fatto si dovrebbe verificare anche nelle condizioni normali di nutrizione in cui la bile si versa nell'intestino in quantità straordinariamente più notevoli. È più logico pensare che quella poca bile che si forma nel digiuno, essendo molto densa, e di conseguenza poco scorrevole, si presti assai bene ad essere assorbita nelle vie biliari stesse. E mi rafforza in questo concetto la considerazione che si ha passaggio di forti quantità di pigmenti biliari nelle urine, ogni qualvolta che la bile diviene più densa e più ricca di sostanza colorante per distruzione di molto materiale ematico.

* * *

Al digiuno feci seguire la rialimentazione, durante la quale somministrai al cane la stessa razione di latte, zucchero e burro. Raccolsi con cura la bile non appena l'animale cominciò a prendere il cibo, e ripetei le analisi fatte durante il periodo di normale alimentazione. I risultati ottenuti figurano nella tabella che segue.

TABELLA

Data	Peso del cane	Totale bile raccolta	Media oraria	Densità	Muco °/₀ bile in gr.	Residuo secco °/₀ bile in gr.
31 luglio 1° rialimentazione ...	16 5	23.8	2.97	1.0121	5.33	10.13
1 agosto 2° »	16.9	56.7	7 08	1.009	1.23	4 48
2 » 3° »	17.0	66.5	8.06	1.009	1.26	4.89

Dai dati riportati appare evidente, che rialimentando l'animale, la bile si elimina presto in quantità notevole, e che già al 2°-3° giorno di rinutrizione raggiunge il quantitativo normale.

E se si fa eccezione del primo giorno di rialimentazione, vediamo pure manifestarsi già al 2° e 3° giorno le modificazioni orarie dovute, come si è detto, all'assorbimento e trasformazione degli alimenti. Infatti la massima quantità di bile oraria cadde nella 4ª e 5ª ora dopo somministrato il cibo. Nel primo giorno di rialimentazione si ebbe un fatto caratteristico; appena dato il cibo la secrezione biliare, che era quasi cessata durante il digiuno, riapparve così intensamente da aversi

6 cm³ di bile nella prima ora, quantità che andò assai diminuendo nelle ore successive.

Ora è possibile che questa subitanea ripresa della secrezione biliare sia stata di origine riflessa; perchè l'alimento somministrato non poteva in così breve tempo essere già trasformato e riassorbito. Allo stesso modo che si ha una secrezione gastrica psichica, non si può escludere in modo assoluto che si possa avere una secrezione biliare della stessa natura.

Bruno (¹) osservò che l'arrivo della bile nell'intestino non è provocato mai da influenza psichica, ma che è sotto

III.

Residuo secco % bile senza muco	Diluizione	Quantità di bile raccolta nelle singole ore							
		1	2	3	4	5	6	7	8
4.80	120	6	2.5	2.5	2.5	2.5	2.8	2.0	3 0
3.25	45	5	1.0	6 0	10	9 2	8.0	9	8.5
3.63	40	8	9 3	6.5	9.6	10.6	9 0	6 8	6.7

la dipendenza dell'azione chimica dei prodotti della digestione dei corpi proteici.

Debbo però far rilevare la differenza nelle condizioni sperimentali: *Oddi* (²) dimostrò che esiste un muscolo costrittore del coledoco, sotto la dipendenza di un meccanismo nervoso a doppia azione acceleratrice e inibitrice, che regola l'afflusso della bile nell'intestino; quindi si comprende come la bile non

(¹) Bruno, Archivi Russi, vol. VII. 1899.

(²) Oddi, *Sul centro spinale dello sfintere del coledoco.* (Lo Sperimentale, anno XLVIII, 1894, e Archiv. de Physiologie norm. e path., pag. 931, 1894.

possa arrivare nel lume intestinale che sotto date condizioni di eccitamento di questo meccanismo nervoso. Ora nelle mie esperienze il coledoco non funzionava più, quindi non si può escludere in modo assoluto un'influenza psichica. La questione merita studio.

Come ho ricordato nel primo giorno della rialimentazione, la secrezione biliare fu assai scarsa tranne che nella prima ora. Questo fu forse un effetto dell'intensa attività assimilatrice del fegato per compensare le perdite subìte durante l'inanizione. La disintegrazione del materiale nutritizio, di cui la secrezione biliare secondo *Barbera* è un indice, si sarebbe quindi iniziata più tardi, e solo quindi al secondo giorno si rimanifestò l'aumento orario nella eliminazione della bile, dopo la somministrazione del cibo. Relativamente poi ai risultati dell'analisi, vediamo che nel primo giorno di rialimentazione, la bile presenta una densità di 1,0121, dovuta alla maggiore ricchezza della bile in residuo secco e sopra tutto in muco, che raggiunse il valore altissimo del 5,33 $^0/_0$. Questa notevole quantità di muco fu dovuta con ogni probabilità ad accumulo nelle vie biliari durante il digiuno, muco che non potè essere espulso mancando quasi completamente l'efflusso della bile, e forse anche all'accresciuta attività delle ghiandole mucipare per la ristabilita alimentazione.

La percentuale del residuo secco fu elevata sopra la norma nel primo giorno di rialimentazione, per ritornare poi al valore normale al secondo e terzo giorno.

Da ultimo rileviamo come la bile eliminata il 31 luglio era ricchissima in sostanza colorante mentre nei giorni successivi i pigmenti biliari erano ridotti alla quantità normale. Credo quindi di poter concludere che *le cellule epatiche non subiscono per effetto del digiuno modificazioni profonde, tanto che al 2° e 3° giorno di rialimentazione esse eliminano una bile per quantità e composizione identica a quella raccolta avanti l'inanizione.*

Per procurarmi una controprova di quanto ho concluso, ho fatto una nuova serie di ricerche sullo stesso animale, che da tempo aveva raggiunto il peso primitivo e quindi si tro-

vava in ottime condizioni. In queste nuove indagini ho prolungato il periodo di digiuno, di modo che gli effetti della successiva rialimentazione non potessero attribuirsi ad una inanizione poco spinta. Inoltre ho aggiunto alle determinazioni precedenti quelle dello zolfo, per rilevare il decorso dell'eliminazione degli acidi biliari nello stato di normale nutrizione, di digiuno e di rialimentazione. Infine non mi sono limitato a raccogliere e analizzare la bile dei primi in tre giorni della rialimentazione, ma ho ripetuto le ricerche in diversi periodi di questa, sino a che l'animale non aveva raggiunto un peso assai vicino a quello normale.

Così facendo mi sono procurato i dati per una conclusione più completa e sicura sulla secrezione biliare nella rialimentazione.

TABELLA

Data		Peso del cane	Totale bile raccolta	Media oraria	Densità	Muco % bile in gr.	Residuo secco % bile in gr.
20 Novembre 1903		21.9	75	9.37	1.0081	0.81	4.85
21 » »		21.1	64	9.14	1 0088	1 08	4.66
22 » »		21.4	83	11 85	1.080	1.0	4.86
8 dicem. 1903, 16° digiuno . .	Digiuno.	16.8	16	2 0	1.051	2.21	11.19
15 » » 23° » . .	Digiuno.	15	26	3.25	1.012	1.35	6.79
17 » » 1° rialiment.	Rialimentazione.	14.3	48	6.0	1.0097	0.85	5.78
18 » » »	Rialimentazione.	15.2	53	6.62	1.0093	0.85	4 89
19 » » »	Rialimentazione.	14.7	37	4.62	1.008	1.04	4.08
29 » » »	Rialimentazione.	17.2	73.5	9 19	1.008	1 21	3.90
20 gennaio 1904		18.4	70.5	7.68	1.0097	1 02	5.15
3 febbraio »		19.1	63 5	7.9	1.0092	1.01	5.58
10 » »		19.0	52.5	6.5	1.0082	1.79	4.88

Dalla tabella rileviamo che già nel periodo di normale nutrizione la quantità di bile secreta in toto e per ora è più elevata di quella ottenuta nel luglio.

Non è improbabile che questo fatto sia in rapporto colla temperatura ambiente, e che allo stesso modo che nella stagione calda la secrezione renale è minore per quantità di quella che si compie durante l'inverno, a motivo della maggior eliminazione di acqua per la cute e polmoni, così diminuisca pure la eliminazione della bile, e che forse tutte le secrezioni si affievoliscano eccezione fatta per la cute e i polmoni.

E in fatti notiamo che una maggiore eliminazione di bile si ebbe anche nel digiuno, tanto da poterla raccogliere e ana-

IV.

Residuo secco % bile senza muco	Diluizione	Solfo % bile in gr.	Quantità di bile raccolta nelle singole ore							
			1	2	3	4	5	6	7	8
4.04	40	0.0335	9	10	9	14	—	33		—
3.63	40	0 0309	8	9	12	15	7	8	5	—
3.86	40	0 0447	9	12	15	—	34	—	13	—
8.98	60	0 0706	—	7	—	3		—	6	—
5.44	80	0.1031	—	11	—	4		4		7
4.93	70	0.050	9	5	6	6	6	6	7	3
4.04	40	0.045	6	5	10	9	8	7	5	3
3.04	40	0.0472	6	5	10	8	8	8	6	6
2.69	30	0.0423	8	15 5		20		19		11
4.13	20	0.0334	10	12	11 5	10	8	9	10	
3.57	25	0.0404	7	6	8	10	9	8	7.5	8
3.09	25	0.0314	8.5	8	7.5	7	8.5	7	4	6

lizzare, cosa che non fu possibile quando nel luglio si tenne il cane a digiuno.

Insieme alla maggior quantità di bile si ebbe pure un leggiero aumento nel residuo secco calcolato separatamente dal muco; il che starebbe a provare una maggiore attività del fegato nella stagione fredda, se la bile è l'indice della funzione di disassimilazione del fegato in rapporto specialmente alle sostanze proteiche.

Il giorno 8 dicembre (16° del digiuno) il cane pesava kg. 16,8 ed era diminuito del 21,2 °/₀ del proprio peso.

Nelle otto ore d'esperienza si raccolsero 16 cm³ di bile, di densità assai elevata (1,051) con 2,21 °/₀ di muco e 8,98 °/₀

di residuo secco senza il muco; i pigmenti biliari pure erano notevolmente aumentati.

Il giorno 15 dicembre (23° del digiuno) il cane pesava kg. 15 ed il suo peso si era abbassato del 27,9 °/₀. Pure malgrado il periodo più avanzato del digiuno si raccolsero 26 cm³ di bile, quantità notevolmente più alta, di quella raccolta il giorno 8 dicembre. La densità, in rapporto alla maggior quantità di bile, fu solo del 1,012, il muco g. 1,35 °/₀ e il residuo secco 5,44 °/₀, detratto il muco.

La bile si presentò pure in questo caso assai ricca in sostanza colorante, essendo occorsa una diluizione di 80 volte, perchè comparisse l'opacamento dell'estremo destro dello spettro. Questi risultati confermano quanto aveva già visto il prof. *Albertoni* (¹). Nel *digiuno si accrescono tutti i componenti della bile*; questo fatto però è relativo ed in rapporto alla minore quantità di bile eliminata.

Il giorno 17 dicembre (25° del digiuno) si rialimenta il cane che aveva perduto il 33,18 °/₀ del proprio peso.

La secrezione biliare aumenta subito notevolmente presentando anche qui le modalità notate nella volta precedente. Nel primo giorno di rialimentazione la massima quantità di bile si ebbe nella prima ora successiva al pasto, e poscia la secrezione si fece meno intensa nelle ore seguenti.

Contemporaneamente si abbassò il residuo secco in rapporto a quello che si trovò nel digiuno; però si conservò sensibilmente più elevato che nei giorni successivi della rialimentazione, nei quali si arrivò a quello ottenuto nel periodo precedente al digiuno.

È degno di nota che il residuo secco andò diminuendo sino a un massimo (13° giorno di rialimentazione), per poi ricrescere e quindi nuovamente diminuire.

Non avendo potuto raccogliere e analizzare la bile ogni giorno, non posso dire se si tratta di una funzione periodica. Posso solo affermare che la ricchezza della bile in principî

(¹) ALBERTONI, *La secrezione biliare nell' inanizione.* (Annali di Chimica e Farmacologia, vol. 20 della serie 4ª, pag. 321, 1894).

fissi non è sempre in rapporto alla quantità di bile, tanto che si raccolsero il 20 gennaio cm³ 70,5 di bile con 4,13 °/₀ di residuo secco, detratto il muco. Il quadro dimostra che un risultato identico si ebbe anche nel periodo normale precedente al digiuno (20–21 novembre).

Quanto ai pigmenti biliari essi diminuirono nella bile appena che si rialimentò il cane, tanto da raggiungere la quantità ordinaria, come quando il cane era normalmente nutrito.

Anzi a un certo periodo della rialimentazione la bile si trovò ancora meno ricca in pigmenti biliari, che nel periodo avanti il digiuno. Nel digiuno tutti o quasi i tessuti si consumano; e nella successiva rialimentazione si riformano. Verosimilmente parte del materiale ematico fu impiegato a ricostruire l'emoglobina distrutta nell'inanizione, minor quantità venne elaborata dalle cellule epatiche e nella bile si trovarono in minor copia i pigmenti biliari.

Ma a parte queste modalità della secrezione biliare nella rialimentazione, risulta che anche in questa seconda serie di ricerche la *secrezione biliare ritornò presso a poco normale per quantità e composizione appena si ridiede l'alimento all'animale*, quantunque si fosse sottoposto a un digiuno più prolungato.

Quanto allo zolfo della bile noi vediamo che tanto nel periodo normale, avanti il digiuno, che nella rialimentazione oscillò fra limiti piuttosto ristretti.

Nel periodo normale si ebbe un massimo di gr. 0,0447 di solfo per 100 di bile e un minimo di 0,0309; nella rialimentazione, eccezione fatta per il primo giorno, un massimo di 0,0472 (19 dicembre) e un minimo di 0,0334 (20 gennaio). Tanto che fatta la media, nel periodo normale si ha gr. 0,03636 di zolfo °/₀ di bile, e nella rialimentazione una media di gr. 0,0399.

Come si vede anche l'eliminazione dello zolfo si ridusse assai presto nei limiti normali in seguito alla rialimentazione. Solo nel primo giorno di questa fu alquanto più elevata, corrispondentemente alla maggiore quantità di residuo secco e di sostanza colorante. Però col ripristinarsi dell'alimentazione diminuì subito notevolmente lo zolfo nella bile per rapporto

ai valori trovati nel digiuno; allo stesso modo che diminuì il residuo secco e crebbe, invece, la quantità complessiva di bile secreta.

Nel digiuno, conformemente a quanto aveva già visto l'*Albertoni* [1], si trovò notevolmente aumentata nella bile la percentuale dello zolfo, che andò, come si disse, rapidamente scemando quando si rialimentò il cane.

* * *

Da quanto sono venuto esponendo, credo pertanto di poter tirare la conclusione generale; *che allo stesso modo che col ristabilirsi della nutrizione, dopo un' inanizione prolungata, si ripristina immediatamente la funzione glicogenetica e si accumulano nel fegato rapidamente le materie organiche e inorganiche, tanto l'organo aumenta straordinariamente di peso, così pure ritorna rapidamente alla norma la secrezione biliare.*

Questo ultimo risultato è una prova evidente che gli elementi specifici del fegato riprendono subito la loro attività fisiologica, appena che l' animale viene rialimentato.

---

[1] Albertoni, Lavoro citato.

Istituto di Patologia generale in Firenze diretto dal Prof. A. Lustig.

INTORNO AL POTERE IMMUNIZZANTE DEL NUCLEOPROTEIDE ESTRATTO DAL BACILLO DEL CARBONCHIO EMATICO.

Ricerche sperimentali

del Dott. N. TIBERTI, Aiuto e libero docente.

In una nota preventiva, che vide la luce nel « *Policlinico* » del 1903 (1) e successivamente in una pubblicazione apparsa nel « *Centralblatt für Bakteriologie* » dello scorso anno (2), io dimostrai la possibilità di rendere immuni i conigli contro l'infezione carbonchiosa, mediante ripetute inoculazioni di nucleoproteide ricavato dai bacilli del carbonchio ematico, con un procedimento presso a poco analogo a quello adoperato dal *Lustig* e *Galeotti* per estrarre il nucleoproteide dal bacillo pestigeno.

Dopo breve tempo dalla comparsa della mia nota preventiva, il *Galeotti* (3) pubblicò un suo lavoro sul potere immunizzante del nucleoproteide estratto dagli organi degli animali immunizzati. In questo lavoro l'A. si propose di ricercare se i nucleoproteidi, ottenuti dagli organi degli animali attivamente immunizzati contro il carbonchio, possedessero proprietà preventive e curative. *Galeotti* si servì per la immunizzazione degli animali da esperimento del nucleoproteide estratto

(1) Tiberti, *Sul potere immunizzante del nucleoproteide estratto dal bacillo del carbonchio ematico.* (Policlinico (Sezione pratica), anno 1903 fasc. 12, pag. 5).

(2) *Ueber die immunisierende Wirkung des aus dem Milzbrandbacillus extrahierten Nukleoproteids.* (Centralblatt f. Bakteriologie, Vol. XXXVI, 1904).

(3) Il Morgagni, Anno XLV, Marzo 1903.

dal bacillo del carbonchio, seguendo il metodo da me descritto nella mia prima nota ed osservò che, mediante il trattamento dei conigli col detto nucleoproteide, si produce in questi animali una immunità attiva, per la quale il loro siero di sangue acquista proprietà immunizzanti considerevoli. Vide inoltre che nei tessuti di questi animali si stabiliscono tali proprietà immunizzanti, che da essi si possono ricavare sostanze proteiche, le quali spiegano una certa azione sul decorso del carbonchio, sia salvando alcuni animali dalla morte, sia prolungando il decorso della malattia. Il *Galeotti* dunque con queste sue ricerche confermava pienamente quanto io avevo dimostrato sul potere immunizzante del nucleoproteide, estratto dal bacillo del carbonchio ematico. Recentemente *Rossi* [1], in una serie di esperienze sui conigli, è venuto alla conclusione che il nucleoproteide estratto per via chimica dal bacillo del carbonchio conferisce a questi animali una immunità contro l'infezione carbonchiosa.

Nella mia nota preventiva io accennavo alla opportunità di sperimentare gli effetti del suddetto vaccino su quegli animali che con maggiore facilità ammalano naturalmente di questa infezione, ossia i bovini e gli ovini, e questo allo scopo di vedere se si poteva conferire l'immunità, oltre che ai conigli, che non sono il miglior materiale per queste ricerche, anche in altri animali non solo più grossi, ma anche molto sensibili naturalmente all'azione del bacillo in discorso.

Io mi proposi innanzi tutto di vedere se il nucleoproteide estratto dal bacillo del carbonchio possedesse una azione immunizzante sugli *ovini*. Scelsi questi animali, oltre che per ragioni di opportunità, che ben si comprendono, anche perchè essi si mostrano verso il carbonchio sperimentale altrettanto sensibili che nella infezione naturale; mentre è accertato che i bovini mostrano una certa resistenza alla infezione sperimentale, fatto che è in sorprendente opposizione colla facilità

[1] Contributo sperimentale allo studio del potere immunizzante del nucleoproteide del bacillo carbonchioso etc. (*Gazzetta internazionale di medicina, Anno VII, n. 13, 1904*).

che hanno questi animali di contrarre il carbonchio naturalmente.

Il metodo da me adoperato per preparare il nucleoproteide del bacillo del carbonchio è stato questa volta alquanto differente da quello seguito nelle mie precedenti ricerche. Ebbi già occasione di mettere in rilievo le difficoltà che si incontrano nella preparazione di questo nucleoproteide, difficoltà dipendenti sopratutto dalla natura sporigena del microrganismo e dalla notevole resistenza di esso verso l'azione disintegrante delle soluzioni di potassa caustica.

Per ovviare in qualche modo a questa ultima difficoltà io mi sono servito questa volta di culture giovani di bacilli del carbonchio, ricavate di recente dal sangue delle cavie sperimentalmente infettate, giacchè per le mie precedenti ricerche mi ero potuto convincere che i suddetti microrganismi, per successivi passaggi nei terreni artificiali di cultura, si addimostravano maggiormente resistenti all'azione delle soluzioni di potassa, e ciò probabilmente in conseguenza di modificazioni nella costituzione della membrana batterica.

Per riparare poi alla difficoltà creata dalla presenza delle spore nella preparazione del nucleoproteide in questione, io pensai di servirmi di culture asporigene. È noto che al di sopra di 42° nel bacillo del carbonchio non si verifica più la formazione di spore: per la qual cosa io disseminai i microrganismi in agar, in larghe scatole di vetro, previamente sterilizzate per 30′ nella stufa a secco a 180°, e li coltivai alla temperatura costante di 42°5 per 3 giorni, periodo di tempo che era sufficiente per ottenere una patina discretamente abbondante. Prima di accingermi alla preparazione del nucleoproteide, avevo cura di accertarmi coll'esame microscopico dell'assoluta mancanza di spore, che mi risultò costante in tutti i casi.

Raccoglievo la patina con una spatola sterilizzata. Per facilitare la disintegrazione del microrganismo io ho creduto questa volta opportuno di unire all'azione dissolvente della potassa, quella meccanica del trituramento e, raccolta la patina in un mortaio sterilizzato, la diluivo con una piccola

quantità di soluzione al 3 °|₀ di potassa, mescolavo con polvere di vetro sterile e trituravo a lungo, a più riprese. Terminata questa operazione, che, come agevolmente si comprende, è molto pericolosa e richiede la massima precauzione, versavo il tutto in un recipiente sterile, aggiungevo una notevole quantità della suddetta soluzione di potassa, colla quale lasciavo i bacilli a contatto per 3-4 giorni nella stufa a 25°, avendo cura di agitare spesso il liquido con una spatola.

Seguendo questo metodo io ho potuto ottenere una disintegrazione del microrganismo maggiore di quella ottenuta nelle precedenti ricerche. Il grado e le diverse fasi della dissoluzione delle cellule batteriche furono sempre da me seguite sotto il campo del microscopio, per mezzo di preparati colorati col bleu di metilene, col liquido di Ziehl diluito e col metodo di Gram. Le ripetute osservazioni però mi hanno convinto che, malgrado il prolungato contatto colla potassa, combinato all'azione meccanica del trituramento, alcuni microrganismi sfuggono alla disintegrazione e presentano la loro forma e il loro aspetto abbastanza ben conservati. Però l'esame culturale del liquido dimostra che, nel maggior numero dei casi, questi microrganismi non sono più vitali, giacchè, se tutte le manipolazioni furono eseguite con scrupolosa asepsi e se furono adoperati recipienti e soluzioni accuratamente sterilizzate, le culture rimangono generalmente sterili.

Gli altri momenti della preparazione in nulla differiscono da quanto io esposi nelle mie precedenti pubblicazioni. Si decanta il liquido, che tiene in sospensione i bacteri in gran parte disintegrati e che contiene disciolte le sostanze estratte dai corpi bacillari e ad esso si aggiunge a gocce una soluzione molto diluita di acido acetico. Appare un precipitato fioccoso che si separa dal liquido raccogliendosi nel fondo del vaso. Il precipitato così ottenuto si raccoglie su di un filtro di carta bibula sterilizzato, si lava ripetutamente con acqua distillata sterile, fino a completa scomparsa della reazione acida; poscia si distende il filtro su di una lastra di vetro, si riprende la patina raccolta su di esso con una spatola e si discioglie in una soluzione sterilizzata di carbonato sodico al

2 °|₀. Si ottiene così un liquido di aspetto opalino che contiene disciolto il nucleoproteide del bacillo del carbonchio, nonchè alcune forme bacillari morte.

Come già dissi nelle mie precedenti pubblicazioni, è molto agevole di dosare il quantitativo di sostanza attiva che si trova disciolta in una determinata quantità di nucleoproteide. Si procede nel modo seguente: 5-10 cc. di soluzione di carbonato sodico contenente il nucleoproteide batterico si evaporano a bagnomaria; si essicca il residuo in un essiccatore ad H_2SO_4; si pesa alla bilancia di precisione; si incenerisce e si pesa di nuovo. La differenza fra la prima e la seconda pesata rappresenta la quantità di sostanza attiva contenuta in 5-10 cc. di soluzione.

Mentre per le mie precedenti esperienze io mi servii quasi sempre di nucleoproteide filtrato attraverso la candela di Chamberland, in questa serie di esperienze adoperai vaccino non filtrato.

La mancanza assoluta delle spore nelle mie preparazioni rendeva inutile questa operazione, colla quale non si può evitare che una certa quantità di sostanza attiva vada perduta, rimanendo nel filtro.

Il liquido di cui mi sono servito in queste ricerche conteneva 55 mgr. di sostanza attiva in 5 cc. di soluzione sodica.

Ed ora passo senz'altro alla esposizione sommaria delle mie esperienze, per le quali mi servii di un agnello, di una agnella e di due capretti, animali tutti molto giovani.

Agnella I. 20 marzo 1905. Peso kgr. 9,400. — Prima inoculazione di soluzione di nucleoproteide in dose di ½ cc.

L'inoculazione vien fatta sotto la cute della superficie interna della coscia detra.

L'animale nei giorni successivi presenta una reazione febbrile oscillante fra 39°,2-40°,3. Al 10° giorno dalla inoculazione la temperatura ritorna al normale.

L'agnella si mostra alquanto abbattuta i primi 3-4 giorni dopo la inoculazione e mangia poco. Poi torna ad essere vispa ed a mangiare voracemente.

21 marzo. — Pratico la 2ª vaccinazione con tre quarti di cc. della

stessa soluzione di nucleoproteide adoperato la 1ª volta. L'inoculazione vien fatta sotto la cute della superficie interna della coscia sinistra. L'elevamento termico nei giorni successivi oscilla questa volta fra 38°,9 40°. La temperatura ritorna nei limiti normali dopo una settimana. L'agnella si rimette completamente e guadagna di peso.

18 maggio. — Peso dell'animale (non tosato) kgr. 13,500. Infetto l'animale per via ipodermica con un'ansa di cultura virulenta di bacillo del carbonchio. L'animale, alquanto abbattuto nei primissimi giorni consecutivi alla inoculazione della cultura, reagisce con temperatura oscillante fra 39°-40°,5.

28 maggio. — Temperatura 38°,6. L'animale è completamente rimesso. L'animale gode tuttora perfetta salute.

Agnello II. 13 marzo 1905. Peso kgr. 7,800. — Si pratica la prima inoculazione di nucleoproteide ($^1/_2$ cc. di soluzione). La temperatura, che nei giorni precedenti non superava mai la sera 38°,4, nei successivi alla inoculazione oscillò fra 39°–40°,2. Tornata la temperatura al normale il 24 marzo viene praticata la seconda vaccinazione, alla quale tien dietro un rialzo termico più moderato e meno duraturo che non dopo la prima vaccinazione.

25 maggio. — Iniezione intraperitoneale di cultura attiva di carbonchio. L'animale, che non si mostra ammalato nelle prime 24 ore successive, incomincia poi ad essere molto abbattuto. La temperatura si eleva e raggiunge il suo massimo al terzo giorno dalla inoculazione della cultura (41°,6).

30 maggio. — L'esame microscopico de' preparati di sangue e l'esame culturale dello stesso dimostrano l'assenza del *bacillus anthracis*. Dopo una settimana l'animale si può considerare come rimesso e a tutt'oggi è vivo e sano.

Capretto I. 13 marzo 1905. Peso kgr. 6. — Viene vaccinato per la prima volta con mezzo cc. di soluzione di nucleoproteide. Temperatura nei primi dieci giorni successivi alla inoculazione di nucleoproteide oscillante fra 38°,9 e 39°,9.

24 marzo. — Seconda vaccinazione con tre quarti di cc. di soluzione di nucleoproteide. Solita reazione febbrile.

25 maggio. — Inoculazione intraperitoneale con una cultura virulenta di carbonchio. L'animale, che non presenta sintomi di malattia nelle prime 24 ore, nei giorni successivi presenta abbattimento e febbre oscillante fra 39°,5–40°,8.

29 maggio mattina. — Morto di peritonite che, come risultò dall'esame culturale, era determinata da streptococchi. Nell'essudato si ritrovarono anche bacilli del carbonchio. Dal sangue si fecero preparati su coprioggetti e culture. I primi dimostrarono bacilli del carbonchio in scarso numero: colle seconde si ottenne il bacillo del carbonchio allo stato di assoluta purezza.

Capretto II. 20 marzo 1905. Peso kgr. 7. — Vaccinato la prima volta con $^1/_2$ cc. di soluzione di nucleoproteide. Reazione febbrile nei giorni successivi identica al precedente.

31 marzo. — Vaccinato la seconda volta con 1 cc. di soluzione di nucleoproteide.

Reazione febbrile oscillante fra 38°,9–39°,7 negli otto giorni consecutivi alla inoculazione di nucleoproteide.

25 maggio. — Infettato con cultura virulenta di carbonchio come il capretto precedente. Morto coi medesimi sintomi del precedente.

Riassumendo in poche parole i resultati di queste mie esperienze, si vede dunque che di 4 ovini vaccinati col nucleoproteide estratto dal bacillo del carbonchio ematico, col metodo da me sopra descritto, ed infettati a distanza variabile di tempo dall' ultima vaccinazione con culture virulente di carbonchio, 2 sopravvissero e 2 morirono. Sopravvissero gli agnelli più robusti, meglio nutriti e che avevano reagito con temperatura elevata alla inoculazione di nucleoproteide. Uno di questi era stato infettato per via ipodermica, l' altro per via peritoneale. Morirono i due capretti più giovani, molto esili e delicati, che non si erano mostrati sensibili, come gli agnelli, alla inoculazione di nucleoproteide. Ambedue questi animali furono infettati per via peritoneale ed in uno certamente, per quanto esistessero (in piccolo numero però) bacilli del carbonchio in circolo, una grave peritonite purulenta dominava il quadro morboso ed era stata senza dubbio la causa principale della morte dell' animale. Sicchè queste due ultime esperienze non hanno dal mio punto di vista alcun valore.

La cultura di cui mi servii per infettare gli animali vaccinati era stata ricavata dalla milza di una cavia morta di carbonchio in 52 ore. Riflettendo però che, a rigore di termini, non era scientificamente esatto far servire la cavia come animale di controllo agli ovini (per quanto si possa affermare che nella scala della sensibilità verso il carbonchio tanto l'uno, quanto gli altri occupino lo stesso posto), io adoperai come animale di controllo un agnello normale. Questo soccombette di setticemia carbonchiosa entro 54 ore, in seguito ad inoculazione di una cultura attiva che uccideva la cavia in meno di 48 ore.

Il sangue di questo agnello, a differenza di quanto mi fu dato osservare nel sangue del capretto I, era addirittura gremito di bacilli del carbonchio.

* * *

Queste mie ricerche sono per ora poco numerose perchè da esse si possa trarre un giudizio definitivo riguardo al potere immunizzante esercitato sugli ovini dal vaccino da me adoperato. Tuttavia mi sembra che non si possa negare la possibilità di rendere immuni dall' infezione carbonchiosa gli agnelli, mediante inoculazioni di nucleoproteide estratto dal bacillo del carbonchio ematico.

A questa conclusione autorizzano i risultati da me ottenuti su due agnelli, i quali serviranno per ulteriori studi sull' immunità.

Firenze, Luglio 1905.

[Dalla Clinica Medica Generale di Firenze, diretta dal Prof. P. Grocco].

SOPRA LA COLORAZIONE VITALE DEL BACILLO DEL TIFO E DEL COLI PER MEZZO DEL SUDAN III.

G. DADDI.

Mi è sembrato di un certo interesse far noti alcuni fatti, che ho osservato, colorando in vita i bacilli del tifo e del coli.

Ho usato a tale scopo come mezzo colorante il Sudan III, che il mio compianto fratello (1) fino dal 1895 aveva fatto conoscere come un prezioso colore per le sostanze grasse nel corpo animale vivente.

Il Sudan III è un amido-azo-benzol-azo-β-naftolo ($C^{22}H^{16}NO^4$ formula empirica, $CH^3N = N - C^6 - H^4 - N = N - C^{10}H^6$ [β] O^4 formula di costituzione); è ben solubile nei grassi e nell'alcool etilico e meno bene nella glicerina a caldo.

Tale sostanza è stata usata da altri per lo studio dei microrganismi e, se non erro, pel primo da *A. Meger* (2).

Dorset (3) riuscì a colorare i bacilli tubercolari sia negli sputi che in cultura pura con una soluzione alcoolica satura di Sudan III.

Sata (4) studiò per mezzo della stessa soluzione la produzione del grasso per opera dei batteri.

Dietrich e *Liebermeister* (5) si servirono della soluzione in alcool a 50 per lo studio dei granuli, che essi riscontrarono in vari microrganismi e ritennero veicoli di ossigeno.

Preisz (6) l'adoprò per lo studio della biologia del carbonchio e *Grimme* (7-8) per quella delle inclusioni cellulari batteriche.

I citati autori adoprarono tutti la soluzione alcoolica, che facevano agire o sul materiale già fissato o su quello vivente. Io cercai di trovare un mezzo, che nel mentre permettesse lo svolgersi ulteriore della vita dei microrganismi, fosse tale che il colore si mescolasse uniformemente nel substrato nutritivo. Le soluzioni oleose non potevano portare a buoni resultati per la mancanza di miscibilità e per la diminuita ossigenazione, che si avrebbe avuto nella cultura a causa del rimanere l'olio alla superficie.

Restava quindi da usare soluzioni in veicoli miscibili come l'alcool, la glicerina, la monobutirrina. Quest'ultima ha un prezzo così caro, che non permette di esperimentare a lungo con essa.

Mi servii delle due prime dopo aver provato e usato, perchè rispondente allo scopo, anche un metodo speciale indicatomi dai colleghi *Marchetti* e *Stefanelli*, assistenti di questa Clinica, col quale mercè un artifizio, che essi stessi faranno conoscere, si cerca di sciogliere nella glicerina maggiore quantità di Sudan III, di quella che comunemente si scioglie nella glicerina a caldo.

Al brodo e all'agar, preparati nei modi ordinari, aggiungevo la soluzione alcoolica o glicerica di Sudan (campione della casa *Trommsdorf* del 1893 e campione di *Grubler* 1902) fino a che si avesse un colore rosso chiaro. In genere bastano due centimetri cubi della soluzione per ogni cinque centimetri cubi di brodo o di agar.

La soluzione colorante si ottiene aggiungendo a glicerina pura (io usai sempre la bidistillata del *Merck*) il Sudan III in eccesso e riscaldando a bagno-maria per $^3/_4$ d'ora fino ad un'ora: si filtra attraverso il cotone.

Sterilizzavo a 100 C° per $^1/_2$ ora per 3 giorni consecutivi. Qualche volta ho fatto una sola sterilizzazione nell'autoclave a 120 C°, ma non mi sono trovato bene a causa di un leggero precipitato di polvere rossa, che si forma.

Nei substrati ottenuti nel modo sopra descritto seminavo i campioni di bacillo del tifo e del coli.

Questi microrganismi si sviluppano assai rapidamente e in abbondanza, però manifestamente meno che nel brodo e agar comune e continuano a vivere anche parecchio tempo, come resulterà dall'esposizione dei resultati delle mie ricerche, le quali avevano per scopo di vedere:

I. Se e quanto i microrganismi coi quali sperimentavo potevano vivere nei mezzi descritti.

II. Come si comportavano la loro virulenza e le altre comuni proprietà biologiche.

III. Quali parti assumevano il colore proprio del grasso e quanto tempo occorreva, perchè il fenomeno si avverasse.

Le esperienze hanno durato circa un anno e mezzo (dal novembre 1903 al maggio 1905) ed oggi dopo prove e riprove rendo noti i frutti del mio lavoro.

Brodo e glicerina Sudan III.

Vitalità. — Nelle prime ventiquattro ore si ha sviluppo assai abbondante, ma minore che negli stessi mezzi, a cui non si aggiunse la sostanza colorante.

Nei giorni successivi continua lo sviluppo, ma sia macroscopicamente, che microscopicamente, si nota una differenza marcata dalle culture madri.

Un mese e mezzo circa dopo che fu fatto l'innesto del b. di *Eberth* e del colon nel substrato con glicerina e Sudan III, cessa di solito la facoltà di svilupparsi anche se si fanno trasporti sopra terreni adatti. Ho detto di solito, poichè non in tutte le culture la facoltà di svilupparsi cessa negli stessi limiti di tempo, che del resto non variano molto; in qualche tubo di brodo potei osservare, che i microrganismi erano vitali anche due mesi dopo.

Dentro un mese in ogni caso ho potuto sempre ottenere nuove culture da quelle colorate.

La facoltà di riprodursi sull'agar cessa assai prima. Ho

visto rimanere sterili dei passaggi in agar, mentre contemporaneamente riuscivano quelli in brodo.

Colorazione. — Non tutti i campioni si sono comportati nello stesso modo pel tempo impiegato a colorarsi e per le modalità di colorazione.

In alcuni, già dopo ventiquattro ore, si vede qualche bacillo, che ha nel suo interno ai due poli, più di rado ad un solo, un punticino colorato in rosso. In altri questo si avvera dopo quarantotto ore e più. Nei giorni successivi a quello, in cui si sono visti i primi individui colorati, aumenta il numero di questi, ma spesso una buona parte rimane per sempre incolora.

Nei bacilli più lunghi si vedono di solito 3-4 e più punticini di volume uguale, colorati, distribuiti ai poli e nel centro dei microrganismi. Taluni di questi assumono il colore totalmente e in modo uniforme: si vede il microrganismo rappresentato da un bastoncello uniformemente colorato. Questo avviene di solito dopo parecchi giorni: non lo vidi mai prima di una diecina.

I corpuscoli colorati in rosso corrispondono per l' ubicazione loro ai punti più rifrangenti del microrganismo.

Mobilità. — Nel maggior numero di prove ho potuto constatare che i bacilli di *Eberth*, sviluppatisi nei mezzi colorati colla glicerina Sudan III, avevano o solo movimenti browniani, oppure possedevano un movimento vorticoso disordinato, diverso da quello posseduto ordinariamente; ma più di una volta potei assicurarmi che avevano conservato la loro caratteristica di movimento sia individuale sia d' insieme. E questo talora in culture, i cui individui erano per la maggior parte uniformemente e totalmente colorati in rosso ed anche per un periodo assai lungo: una volta per 36 giorni.

Si vedevano dei bastoncelli rossi, che si spostavano vivacemente da un estremo all' altro del campo del microscopio.

Pel bacillo del colon ho osservato spesso conservata la modalità di movimento che avevano la cultura madre o i contemporanei passaggi.

Virulenza. — Con culture colorate ho visto morire la cavia,

inoculata nel peritoneo, dentro i limiti di tempo e per quantità di cultura in brodo uguali a quelle delle culture di controllo (sempre ottenute dalla cultura madre, da cui si seminò il mezzo colorato, e della stessa età).

Dal peritoneo delle cavie inoculate ho ripreso il microrganismo, che ha presentato le comuni e caratteristiche proprietà sia di forma, di volume e di aspetto, che di vita.

Agglutinazione. — Spesso non vidi agglutinate culture, cui avevo fatto subire l'azione della glicerina Sudan III per quanto usassi anche quantità di siero doppie e triple di quelle fatte agire sui controlli (ottenuti sempre dalle *colture madri delle colorate*, nei quali il fenomeno avveniva secondo le leggi comuni). I passaggi fatti dalle culture colorate riacquistavano, quando fatti sui mezzi ordinari, la loro agglutinabilità.

Talvolta si presentarono agglutinati soltanto i bacilli che non avevano subito veruna colorazione.

Poche volte vidi bene agglutinati individui, che avevano assunto colore solo parzialmente, vale a dire individui, che presentavano nel loro interno qualche punticino rosso, mai di quelli, che eran divenuti totalmente rossi.

Forma e aspetto. — I bacilli che si sviluppano nei mezzi di cui mi occupo, si fanno il più spesso tozzi e spesso prendono la forma, che viene detta diplococcoide.

Man mano, che la cultura diviene più adulta tendono ad assumere ed assumono la forma, il volume e l'aspetto ordinario.

Brodo e alcool Sudan III.

Aggiungevo un centimetro cubico di soluzione satura di Sudan III in alcool assoluto a cinque centimetri cubi di brodo, sterilizzavo secondo le norme comuni e seminavo i microrganismi.

Lo sviluppo fu sempre assai rigoglioso, ma la colorazione si avverava assai più tardi; mai prima di 8-9 giorni. Il numero degli individui colorati era assai minore, che per i mezzi

in glicerina e solo di rado se ne vedevano di quelli completamente colorati.

La mobilità era meglio conservata.

L'agglutinabilità era difficile a saggiarsi, perchè il più spesso i microrganismi crescevano dando luogo a numerosi e assai voluminosi accumuli. Fu osservato, già da altri (9), che l'alcool produce agglutinazione. La vitalità si conservava a lungo, come quando si aggiungeva la soluzione glicerica.

La virulenza rimaneva alquanto attenuata rispetto a quella della cultura madre.

Agar con glicerina-Sudan III e agar con alcool-Sudan III. — I bacilli di *Eberth* e del colon vi si sviluppano bene, sia per infissione, che per strisciamento. Anche dopo parecchio tempo (in culture con agar e glicerina, le quali si conservano assai fresche per mesi, fino a 10) non vidi microrganismi colorati.

La facoltà di crescere in nuovi mezzi, di agglutinarsi dopo che furono trasportati in brodo, la virulenza rimangono uguali a quelle delle culture madri. Un fatto degno di nota si è, che lungo la linea di sviluppo del microrganismo il colore si fa più intenso, quasi ad indicare che là siano aumentate le sostanze capaci di assumere il colore rosso del Sudan III.

Il che contradirebbe quanto trovò *Sata* (l. c.) in ricerche che fece sulla produzione dei grassi nei mezzi di cultura per opera dei microrganismi; egli nega in base a queste ricerche, che il tifo e il coli producano dei grassi.

Il metodo di colorazione vitale da me usato varia assai da quelli comuni.

Di solito si dice che si fa la colorazione vitale quando si porta ad agire la sostanza colorante su del materiale vivo, senza preoccuparsi se questo continuerà a vivere o no. Con la glicerina-Sudan III e coll'alcool-Sudan III la vita rimane nelle culture, a cui quello fu aggiunto.

Sorge però il quesito, se i microrganismi, che assunsero il colore siano ancora vivi. Io inclino a credere di sì, per la ragione che vidi i passaggi sempre rigogliosi, anche dalle

culture, in cui la massima parte dei microrganismi erano colorati e potei ricavare culture virulente dall'essudato peritoneale di cavie morte per inoculazione delle stesse

D'altra parte le soluzioni coloranti da me usate quando si facciano agire su culture, i cui bacilli siano morti, impiegano maggior tempo che quando si mettono in contatto di vivi. Uccisi delle culture di tifo e di coli col calore a 70 C° ed aggiunsi la soluzione. Vidi dopo un tempo più lungo scarsi individui, che presentavano il colore sotto forma di granuli, ma mai di quelli uniformemente e totalmente colorati. Sembrerebbe, che la vita fosse necessaria, perchè la colorazione si compiesse secondo le apparenze da me descritte.

Che cosa rappresentano i granuli, che si colorano in rosso col Sudan III?

Nei microrganismi, compresi il bacillo del tifo e quello del colon, furono descritti dei granuli, che furono variamente interpetrati.

È da tener conto, che molti degli autori usarono metodi assai disparati fra loro e tali da spiegare in parte le differenze ottenute.

Ernst (10) considerò i granuli da esso veduti come stadi iniziali di spore, *Babes* (11) come elementi in rapporto col potere patogeno dei microrganismi, *Fischer* (12) come spazi riempiti di succo capace di assumere diversi colori. *Bunge* (13) come nuclei. *Meyer* (14-15-16) nei suoi bellissimi lavori sulla struttura dei batteri, distingue nel citoplasma dei medesimi nuclei, granuli di *volutina*, grasso, glicogene e iogene.

Růžička (17) dimostrò nei microrganismi dei granuli, sulla cui importanza biologica non si pronunzia e *Wagner* (18) ne descrisse altri che considera come nuclei. *Feinberg* (19), il quale ha usato il metodo di *Romanowski*, ha visto in tutti i microrganismi, che ricercò, una parte colorata in rosso, che esso considera come il nucleo e dà importanza al differente modo di comportarsi del colore, che si osserva nel b. coli e nel b. tifico per distinguere le due specie.

Marx e *Woithe* (20) ritennero che i granuli descritti da *Ernst* rappresentassero dei nuclei, una specie di granuli di

direzione e *Nakaniski* (21) esprime un concetto press'a poco uguale, mentre *Dietrich* e *Liebermeister* (l. c., n° 5) pensano che i medesimi servano come veicoli di ossigeno. *Plato* e *Guth* (22) non sanno spiegare l'importanza biologica dei granuli, che essi videro colorando col rosso neutro, nel bacillo del tifo e in quello del coli.

Ottolenghi (23) che usò la colorazione vitale del bacillo del carbonchio col rosso neutro, vide dei granuli e dei bastoncelli nell'interno di quelli. *Ascoli* (24) opinò, che tutte le granulazioni le quali si vedono dentro i microrganismi non sono da considerarsi come nuclei, nè come stadi iniziali di spore, ma come elementi in rapporto collo spengersi dello stadio vegetativo e con abbozzo di germi (Keimanlage).

Non voglio discutere il significato delle granulazioni e delle formazioni interne dei microrganismi, poichè uscirei fuori dal mio compito, ma sembrami che si siano voluti comparare elementi ottenuti con metodi troppo diversi, per poter arrivare a delle conclusioni uniche. *Mayer* (l. c.) ha dimostrato in modo assai positivo che le granulazioni possono essere varie ed i nostri *Galeotti* e *Trambusti* (25) erano già riusciti a mettere in evidenza il nucleo in un microrganismo ricavato dall'acqua potabile. Ritengo che i granuli da me riscontrati con la colorazione vitale siano da considerarsi come granuli di grasso, 1° perchè assumono colore col Sudan III che è un colore specifico dei grassi, estraendolo anche da sostanze che, come l'alcool, lo tengono assai bene sciolto; 2° perchè corrispondono nei microrganismi alle parti più refrangenti; e si sa dalle osservazioni di *Grimme* (l. c., n. 8) che i granuli di grasso nei batteri sono assai rifrangenti.

Ma come interpetrare il fatto che tutto l'individuo spesso assume uniformemente il colore? Si deve pensare ad una degenerazione grassa del medesimo o ad un'imbibizione passiva post-mortale? Si è visto che sui bacilli morti il colore agisce con meno attività che sui vivi e che la motilità è conservata, secondo le leggi ordinarie, in bacilli, i quali hanno assunto completamente il colore rosso. Queste due considerazioni sono

tali da farci escludere, che si tratti di un fenomeno degenerativo e tanto meno mortale.

Una spiegazione plausibile potrebbe essere quella che alla superficie del microrganismo si formi un rivestimento grassoso, che non disturbi o soltanto disturbi relativamente la vita del medesimo.

Come possiamo renderci conto della diminuita facoltà di agglutinarsi dimostrata dai bacilli, che avevano subita la colorazione al Sudan III? Si è visto, che il fenomeno spesso si avverava anche in bacilli i quali avevano due o tre punti colorati nel loro interno e non soltanto in quelli uniformemente colorati, quindi non si può pensare a lesione di organi superficiali, ed in ispecial modo delle ciglia, che devono spesso essere ben conservate, se il microrganismo si muove con le sue caratteristiche, ma piuttosto a disturbo di quelle forze che, secondo *Bordet*, sono i coefficienti del fenomeno dell' agglutinazione.

Conclusioni.

I bacilli del tifo e del colon vivono in mezzi nutritivi (agar e brodo) cui fu aggiunta una certa quantità (1 su 5 nei miei esperimenti) di soluzione alcoolica e glicerica di Sudan III anche per lungo tempo (circa 2 mesi).

A contatto colla soluzione suddetta assumono colore in vario modo conservando spesso la motilità, la virulenza, la facoltà di riprodursi e perdendo alquanto la facoltà di agglutinarsi.

La colorazione vitale da me descritta, non può servire per trarre criteri di diagnosi differenziale fra la specie batterica *tifo* e quella *coli*.

Bibliografia.

1. STUDIATI e DADDI L., Sul tessuto adiposo. (Sperimentale, anno 49, 1895, Sez. Biol., fasc. II).
2. MEYER A., Ueber Geisseln, Reservstoffe, Kerne und Sporenbildung der Bakterien. Flora, 1899, pag. 429.
3. DORSET, New Jork, Med. Jonrnal, 1899.
4. SATA, Ueber die Fettbildung durch verschiedene Bakterien nebst einer neuen Färbung des Aktinomyces in Schnitte. (Cent. Path. und path. Anat. (Orig.), Vol. XI, pag. 97).
5. DIETRICH e LIEBERMEISTER, Sauerstoffubertragende Körnchen in Milzbrand bacillen. (Centr. f. Bak. und Par. ecc. (Orig.), Vol. XXXII, pag. 858).
6. PREISZ, Studien über Morphologie und Biologie der Milzbrand bacillus mit besonderer der Sporenbildung auch bei anderen Bakterien, (Centr. f. Bak. und Par. ecc. (Orig.), Vol. XXXV, pag. 280-416-537-657).
7. GRIMME, Die wichtigsten Methoden der Bakterienfärbung in ihrer Wirkung auf die Membran, den Protoplasten und die Einschlüsse der Bakterienzelle. (Centr. fur Bak. und Par. ecc. (Orig.), Vol. XXXII, pag. 1-81-161-241-321).
8. GRIMME, Einige Bemerkungen zur neueren Arbeiten über Morphologie. der Milzbranbacillus. (Centr. f. Bak. und Par. ecc. (Orig.), Vol. XXXVI pag. 352).
9. SABRAZÈS e BRENGUES, Agglutinines chemiques. (Comp. Rend. de la Soc. de Biol. de Paris, 1899, n. 35, pag. 93).
10. ERNST, Zeitsch. f. Hygien, Vol. IV e V.
11. BABES, Ibidem, Vol. XX.
12. FISCHER, Untersuchungen über Bakterien. Berlino, 1894.
13. BUNGE, Fortschritte der Medizin 1895, Vol. XIII.
14. MEYER A., l. c. n. 2.
15. MEYER A., Naftolblau als Reagens auf Bakterienfett (Centr. f. Bak. und Par. ecc. (Orig.), Vol. XXXIV, pag. 579),
16. MEYER A., Studien über die Morphologie und Entwikelungsgeschichte der Bakterien, ausgefuhrt an Astasia asterospora A. M. und Bacillus tumescens Zopf.-Flora, 1897, pag. 185.
17. RŮŽIČKA, Zur Frage von der inneren Struktur der Mikrorganismen. (Centr. f. Bak. und Par, ecc., Vol. XXIII, pag. 805).
18. WAGNER, Coli und Typhus bakterien sind einkernigen Zellen. (Centr. f. Bak. und Par. ecc., Vol. XXIII, pag. 483-489).

19. FEINBERG, Ueber den Bau der Bakterien. (Centr. f. Bak. und Par., ecc. Vol. XXVII, pag. 417).
20. MARX e WOITHE, Morphologische Untersuchungen zur Biologie der Bakterien. (Centr. f. Bak. und Par. ecc., Vol. XXVIII, pag. 1-33-65-97).
21. NAKANISKI, Ueber den Bau der Bakterien. (Centr. f. Bak. und Par. ecc., Vol. XXX, pag. 145-193-225).
22. PLATO e GUTH, Ueber den Nachweis fernerer Wachsthumorgänge in Trichophyton und anderen Fadenpilzen mittelst neutralroth. (Zeit. f. Hygiene, 1901, pag. 319).
23. OTTOLENGHI, Ueber die feine Struktur des Milzbrandbacillus. (Centr. f. Bak. und Par. ecc., Vol. XXXV, pag. 546).
24. ASCOLI, Zur Morphologie der Bakterien und ihre Beziehung zur Virulenz. (Deut. Med. Woch., 1901, pag. 318 (0)).
25. TRAMBUSTI e GALEOTTI, Neuer Beitrag zum Studium Structur inneren der Bacterien. (Cantralbl. f. Bacter. u. Paras., Vol. XI, 1892, No. 23, pag. 717).

[Dall' Istituto di Patologia generale di Firenze
diretto dal Prof. A. Lustig].

CONTRIBUTO ALLO STUDIO DELLA SPECIFICITÀ DELLE CELLULE DEI TUMORI.

Dott. N. TIBERTI, aiuto e libero docente.

I. — Ricordi generali sulla specificità delle cellule dei tumori.

È noto oramai, per le ricerche di numerosi osservatori, che negli elementi cellulari delle neoplasie, specialmente dei carcinomi, possono aver luogo fenomeni secretori talvolta molto attivi e che spesso i prodotti elaborati da queste cellule sono dotati delle stesse proprietà specifiche di quelli secreti dalle cellule degli organi sui quali detti tumori si sono sviluppati. In altre parole, vi sono casi nei quali le cellule di un tumore possono assumere le funzioni specifiche delle cellule dell'organo che esso invade. — Solo ammettendo questa ipotesi ci possiamo rendere ragione di alcuni fatti registrati nella letteratura, che io credo opportuno di riferire qui brevemente. *Hansemann* (1), *Lubarsch* (2) ed altri hanno studiato casi di carcinomi del pancreas, della tiroide, delle capsule surrenali, nei quali, benchè i tumori avessero invasa e sostituita la totalità del parenchima di questi organi, pure non si aveva alcun fenomeno da insufficienza degli organi stessi, cioè nè il diabete, nè la cachessia strumipriva, nè quella speciale pigmentazione della cute, che caratterizza il morbo di *Addison*, fenomeni che si verificano costantemente nella ablazione completa dei suddetti organi. È logico quindi ammettere che la funzione a secrezione

interna degli organi or ora rammentati possa venire assunta dalle cellule della neoplasia (carcinoma).

Questa proprietà non è esclusiva soltanto degli elementi cellulari del tumore primitivo, ma nella tiroide, ad esempio, si estende anche alle cellule dei noduli metastatici. *Eiselberg* (3) cita un caso che appare molto dimostrativo. Alla estirpazione di un presunto adenoma della tiroide seguirono fatti di tetania. Dopo qualche tempo si ebbe una metastasi sullo sterno, la quale aveva struttura carcinomatosa, a cellule cilindriche, e presentava sostanza colloide. Estirpata questa metastasi riapparvero i fenomeni di tetania, che perdurarono fino alla morte del paziente, malgrado la comparsa di altre metastasi.

Un caso analogo fu osservato da *M. B. Schmidt* (4). Si trattava di un adenocarcinoma della tiroide con metastasi nella volta cranica, nel midollo del femore e nella pleura: tanto nel tumore principale, quanto nei noduli metastatici si avevano delle vescicole a contenuto colloide, del tutto identiche a quelle della tiroide normale. — Questi ed altri esempi, che io non cito per amore di brevità, dimostrano chiaramente che le cellule dei carcinomi tiroidei conservano la capacità secretoria della ghiandola tiroide.

Anche in casi di tumori che interessavano un intero rene nell'altro rene non si aveva alcun segno di ipertrofia compensatoria. Questo fatto può essere comprensibile solo ammettendo una attività funzionante da parte delle cellule del tumore.

Anche le cellule degli adenomi, degli adenocarcinomi del fegato, sia nel tumore principale, sia nelle loro metastasi, presentano fatti di secrezione biliare.

Casi di questo genere sono stati descritti da *Bock* (5), *Cohnheim* (6), *Perls* (7), *Schmorl* (8), *M. B. Schmidt* (9). Quest'ultimo fa notare che nella tiroide e nel fegato solo gli adenocarcinomi sono capaci di secrezione normale: nelle forme alveolari, per esempio, e nelle metastasi tipicamente carcinomatose non si ha secrezione specifica, perchè l'anaplasia delle cellule neoformate è più avanzata di quello che non sia nelle cellule del tumore primitivo.

È opportuno però notare che non è accertato in modo

del tutto obiettivo che il secreto delle cellule cancerigne sia qualitativamente uguale a quello normale; è sconosciuto, per esempio, se le secrezioni verdi, simili a bile, del cancro siano anche chimicamente uguali alla bile. Secondo *Ewald* (9) nelle metastasi di un cancro della tiroide era contenuto lo jodio, che, come è noto dalla fisiologia, esercita un ufficio importante nella tiroide normale.

Ritter (10) e *Goldmann* (11) hanno dimostrato che nei carcinomi della mammella può aver luogo una vera e propria secrezione lattea.

Nelle cellule di questi carcinomi non è infrequente osservare delle gocce di grasso.

Qui però potrebbe sorgere la questione se si tratti di un prodotto di secrezione analogo a quello della ghiandola mammaria, oppure se non si tratti di un fenomeno degenerativo delle cellule del tumore.

Da carcinomi mammari è possibile talvolta spremere un succo simile a colostro, che non è da identificarsi col cosidetto *latte cancerigno*. *Ritter* anzi nei dotti ghiandolari di mammelle carcinomatose avrebbe visto cellule colostrali. Nè vale il dire che questo fatto potrebbe dimostrare soltanto il permanere della secrezione nelle parti della ghiandola non ancora in preda al tumore, giacchè *Ritter* e *Goldmann* hanno osservato dette cellule anche nei cordoni carcinomatosi. Non vi ha dubbio alcuno quindi che nei carcinomi mammari abbia luogo una vera e propria secrezione lattea.

È noto altresì che nei cancri cilindro-epiteliali delle mucose fu constatata la secrezione di mucina. *Hauser* (12) studiò i fenomeni secretivi nelle cellule dei carcinomi gastrici e vide che, fino a che le cellule costituiscono veri tubi ghiandolari, i fenomeni secretori nelle cellule neoplastiche avvengono in un modo poco diverso da ciò che si verifica per le cellule normali: quanto più il tipo ghiandolare diviene indistinto, tanto più considerevoli sono le deviazioni dalla norma.

Fenomeni secretori molto evidenti furono dimostrati da *Galeotti* (13), in ricerche fatte in questo Istituto, anche nei carcinomi adenomatosi dell' utero e negli epiteliomi cutanei.

Nei carcinomi dell'utero i fatti di secrezione nelle cellule diminuiscono o cessano totalmente solo quando il tipo ghiandolare è del tutto perduto e le cellule sono riunite in semplici cordoni e nidi compatti: negli epiteliomi cutanei la frequente presenza di cellule secernenti si può spiegare ammettendo o che esse provengano dagli elementi ghiandolari, o che nel processo di anaplasia, cui vanno incontro le cellule durante la proliferazione neoplastica, ricompaiono quei caratteri secretori che esistono certamente latenti nelle cellule dei tegumenti, derivando da esse anche gli elementi ghiandolari.

Questi fatti di secrezione nei tumori si traducono morfologicamente colla presenza nel citoplasma e nel nucleo di granuli più o meno numerosi e di un volume maggiore o minore, granuli che si tingono molto intensamente colla fucsina acida. Il processo della secrezione nelle cellule neoplastiche è molto identico a quello che si suole verificare nelle cellule secernenti normali e *Podwyssotzky* (14) ammette che a questo processo partecipi anche il nucleo. Egli vide nelle cellule dei carcinomi gocce jaline e particolari formazioni cristalloidi che designò come prodotti dell'attività metabolica del protoplasma. Il nucleo o, secondo l'A., la sua sostanza paranucleinica prenderebbe una parte importante nella formazione di questi elementi di secrezione.

Galeotti (13) nelle ricerche più sopra citate venne alla conclusione che le cellule di questi tumori posseggono la proprietà di eliminare i prodotti della loro attività metabolica sotto la forma di granuli. In alcune cellule di questi tumori si presentano i segni caratteristici di una vera e propria secrezione che somiglia a quella che avviene nelle cellule ghiandolari che producono enzimi.

Le cellule dei carcinomi, secondo *Galeotti*, conservano il carattere fondamentale di epitelio: è quindi naturale che in esse si possano ritrovare fenomeni di secrezione come negli epiteli normali. Questa funzione di secrezione, attraverso le metamorfosi d'indole patologica cui le cellule vanno incontro, subisce notevoli modificazioni, che ci è dato facilmente rile-

vare coll'esame microscopico. Il carattere secretivo in certi epiteli cancerosi può scomparire del tutto.

Recentemente *Burkhardt* (15) ha studiato il modo di comportarsi dei granuli nei tumori maligni. Ha esaminato diversi sarcomi, carcinomi, endoteliomi ed anche alcuni adenomi benigni. L'A. ha osservato che la quantità dei granuli nei tumori è costantemente minore che nei tessuti normali. Questo sta contro la interpretazione che essi siano prodotti di secrezione della cellula, prodotti del ricambio materiale di questa. L'A. dà a questi granuli un significato più ristretto di quello che suole esser loro attribuito da altri. Egli li interpreta come prodotti specifici del protoplasma e ritiene che essi siano l'espressione morfologica delle funzioni specifiche delle singole cellule: è per questo che nei tumori essi scompaiono quanto più le cellule si fanno atipiche e perdono le funzioni specifiche proprie del tessuto d'origine.

II. — Ricerche personali, loro risultati e loro interpretazione.

Colle presenti ricerche io ho intrapreso uno studio sistematico delle granulazioni nelle cellule dei tumori, allo scopo di precisarne meglio il significato [1].

Ho esaminati complessivamente 24 tumori così repartiti:

4 carcinomi mammari,
1 carcinoma della lingua,
1 carcinoma del pene,
2 epiteliomi della faccia,
1 epitelioma sviluppatosi su una cicatrice di lupus,
1 adenocarcinoma e
2 carcinomi del corpo dell'utero,
1 epitelioma del collo dell'utero,
2 carcinomi del testicolo,
1 carcinoma dell'ovaio,

---

[1] Il materiale per queste indagini mi fu in grandissima parte favorito dal chiarissimo Prof. E. Burci, Direttore della Clinica Chirurgica generale di Firenze, al quale sento il dovere di esprimere qui tutta la mia gratitudine.

1 sarcoma del femore,
1 sarcoma del perone,
1 sarcoma dell'alluce,
1 sarcoma del testicolo,
1 sarcoma melanotico,
1 sarcoma a cellule giganti,
1 linfosarcoma delle ghiandole della regione sopraclavicolare,
1 fibroma intracanalicolare della mammella.

Per lo studio della natura dei tumori mi valsi di pezzi fissati in soluzione satura di sublimato e colorati coll'ematossilina ed eosina: per lo studio speciale delle granulazioni mi valsi del metodo *Galeotti* che, per quanto universalmente conosciuto, riassumo in breve:

Fissazione dei pezzi in liquido del *Flemming* o dell'*Hermann*. Inclusione in paraffina. Colorazione delle sezioni a caldo con soluzione satura di fucsina acida in acqua di anilina. Lavaggio. Passaggio in soluzione satura idroalcoolica di acido picrico. Lavaggio. Colorazione di contrasto con una soluzione alcoolica al $^1/_2$ $^0/_0$ di verde di metile. Rapida disidratazione in alcool. Le sezioni si rischiarano in xilolo e si montano in balsamo del Canadà.

Appaiono coloriti in rosso colla fucsina la sostanza cromatica del nucleo, la maggior parte delle granulazioni nucleari e citoplasmatiche, e in verde-giallognolo il citoplasma e gli elementi acromatici del nucleo.

Descriverò adesso brevemente i fatti da me riscontrati nei singoli tumori che ebbi occasione di esaminare.

In un primo *carcinoma della mammella* si notano, in mezzo al tessuto ghiandolare ancora ben conservato, nidi e cordoni epiteliali costituiti da cellule di forma cubica. Le cellule del tessuto ghiandolare normale contengono granuli fucsinofili di volume variabile, piuttosto abbondanti, tanto nel citoplasma, quanto nel nucleo.

Nelle cellule di alcuni nidi e cordoni epiteliali neoformati il contenuto granulare non sembra essere minore di quello delle cellule normali; in altre cellule invece questi granuli sono notevolmente diminuiti di numero e di volume. Questa diminuzione è anche più accentuata nei nidi cellulari che si trovano nella profondità del tumore.

In un altro *carcinoma mammario* si ha uno stroma connettivale abbastanza sviluppato, nel quale si contengono cavità di diversa forma e grandezza, ripiene di masse cellulari epiteliali. Anche in questo tumore la maggior parte delle cellule sono in generale povere di granulazioni e più povere ancora se ne mostrano le cellule di un altro *carcinoma mammario*, nel quale i nidi cellulari si presentano molto piccoli e il connettivo è molto sviluppato. Nello stroma connettivale si notano cellule eosinofile in discreto numero.

In un quarto *carcinoma mammario*, nel quale a piccolo ingrandimento si notano numerosi alveoli di cellule cancerigne in mezzo a fasci di connettivo adulto e nelle sezioni non è dato più riconoscere in alcun punto il tessuto ghiandolare, a forte ingrandimento si osserva che il contenuto granulare è anche minore che nelle forme precedenti. Le cellule del maggior numero degli alveoli sono addirittura prive di granulazioni; in altre esistono in piccolo numero e si riscontrano a preferenza alla periferia dell'elemento cellulare.

Nelle cellule dei tre primi tumori mammari da me esaminati mi fu dato osservare un numero ora maggiore, ora minore di granulazioni e goccioline di grasso: le cellule inoltre si presentavano molto spesso cribate di vacuoli più o meno voluminosi.

Le cellule dell'ultimo tumore da me rammentato presentavano il protoplasma del tutto omogeneo ed in esso non mi fu dato vedere granuli osmici.

Relativamente a questi ultimi è difficile poter dire, come sopra ho accennato, se siano da interpretarsi come un prodotto di secrezione analogo a quello della ghiandola mammaria, oppure se siano l'esponente di un fenomeno degenerativo delle cellule del tumore. Più verosimile però appare la prima ipotesi.

In complesso si può dire che nella forma di carcinoma mammario semplice le granulazioni negli elementi cellulari o si ritrovano in quantità pressochè normale (specie nei nidi e cordoni cellulari giovani) o sono alquanto diminuite. Questa diminuzione è più notevole nella forma di scirro mammario e più notevole ancora nella forma di carcinoma midollare, nel quale la maggior parte delle cellule non posseggono più granulazioni di sorta.

Carcinoma della lingua. — A piccolo ingrandimento si vede che il tumore è costituito da ammassi di cellule di forma cubica e presenta un discreto numero di figure cariocinetiche. Il connettivo che costituisce lo stroma del tumore è piuttosto scarso e vi si notano cellule eosino-

file. A forte ingrandimento si nota che le cellule epiteliali di rivestimento del tessuto normale a confine col tumore presentano, tanto nel nucleo, quanto nel citoplasma, un numero ragguardevole di granulazioni fucsinofile. Nelle cellule della parte superficiale del tumore si ha una notevole diminuzione di questi granuli e nei nidi cellulari profondi essi fanno del tutto difetto.

Carcinoma del pene. — È costuito da zaffi e nidi di elementi cellulari aventi le forme più svariate: forma cilindrica o prismatica, poliedrica irregolare, appiattita o lamellare. Negli strati più superficiali del tumore le cellule sono corneificate: più profondamente presentano spine o ponti intercellulari, che col metodo da me adoperato si mettono molto bene in evidenza. Esistono qua e là perle epiteliali, costituite anch' esse da cellule spinose. Il numero delle granulazioni nelle cellule degli strati superficiali di questo tumore è notevole e il loro volume è variabile. I granuli scarseggiano specialmente nelle cellule profonde del tumore e mancano affatto negli elementi che costituiscono le perle epiteliali. Oltre i granuli fucsinofili si ritrovano in discreto numero anche granuli e piccole goccioline tinte in nero dall' acido osmico.

Ho esaminati due *epiteliomi cutanei*, uno dei quali allo stato iniziale In ambedue, ma specialmente in quest'ultimo, esistono granuli fucsinofili in gran numero e distribuiti pressochè uniformemente nelle cellule degli strati superficiali del tumore. Negli strati medi i granuli sono meno numerosi e non repartiti ugualmente in tutte le cellule; negli strati profondi del tumore e nei nidi cellulari, ove cioè le cellule si allontanano più dal tipo del tessuto matrice, il contenuto granulare è straordinariamente diminuito ed i singoli granuli sono molto più piccoli di quelli contenuti nelle cellule degli strati superficiali. Alcune cellule non presentano granuli di sorta. Nello stroma di questi tumori, in preparati convenientemente colorati, trovai sparse qua e là cellule eosinofile.

Epitelioma impiantatosi su di una cicatrice di *lupus*.

Esistono cellule in numero piuttosto considerevole ricche di granulazioni tinte in nero coll'acido osmico e cellule più scarse contenenti granuli fucsinofili piuttosto piccoli nel loro citoplasma.

In un *adenocarcinoma dell' utero* osservai, tanto nelle cellule che costituiscono gli zaffi cancerigni, quanto nelle cellule cancerigne isolate, numerosi granuli fucsinofili raggruppati specialmente intorno al nucleo. Non mi fu dato riscontrare affatto granuli in una *neoplasia uterina a tipo prettamente carcinomatoso*, con figure cariocinetiche numerosissime. Invece in un *epitelioma del collo dell' utero* mi fu dato osservare cellule cancerigne ricchissime di granuli fucsinofili nel nucleo e nel citoplasma. In *due carcinomi del testicolo* trovai in generale granuli in modica quantità nel citoplasma, abbondanti nel nucleo. Ambedue i tumori presentavano un discreto numero di cariocinesi alcune delle quali atipiche. In ambedue i nuclei erano molto ricchi di cromatina. In alcuni punti è

dato osservare corpi jalini nei capillari sanguigni. Nel connettivo che forma lo stroma del tumore si osservano numerose *Mastzellen*.

In un *carcinoma dell'ovaio* le cellule neoplastiche contenevano un numero cospicuo di granulazioni fucsinofile alcune delle quali notevolmente voluminose.

Sarcoma del femore. — È costituito da piccole cellule rotonde e da cellule affusate. Nell' interno di alcune cellule ed anche al di fuori di esse si vedono granuli abbondanti tinti in nero coll' acido osmico. In alcuni punti del tumore esistono gruppi di cellule molto ricche di granuli fucsinofili: qua e là si notano fatti degenerativi.

Nel *sarcoma del perone* trovai scarsissimi granuli fucsinofili nelle cellule.

Sarcoma dell' alluce. — È un sarcoma alveolare costituito da cellule rotonde e affusate. Nella trama di tessuto connettivo si osservano qua e là cellule eosinofile. I nuclei sono piuttosto ricchi di cromatina. Granuli fucsinofili scarsi nel citoplasma, piuttosto abbondanti nel nucleo. Qua e là goccioline osmiche.

In un *sarcoma a cellule giganti* non rinvenni nelle cellule granulazioni di sorta.

In un *sarcoma del testicolo* mi fu dato osservare tanto nelle cellule del tumore, quanto al di fuori di esse, un grandissimo numero di granuli fucsinofili.

Nel *sarcoma melanotico*, oltre le cellule ripiene di granulazioni brune, esistono cellule di varia forma, alcune delle quali costituiscono piccoli alveoli, che hanno il citoplasma ricco di granulazioni fucsinofile. Le cellule più riccamente fornite di granuli sono quelle che si trovano alla periferia degli alveoli. Inoltre sparse qua e là nel tumore si trovano cellule ricche anch'esse di granuli fucsinofili. In alcune cellule, frammiste a granuli bruni piuttosto voluminosi, si veggono granuli minutissimi in gran numero. Il tumore si presenta fortemente vascolarizzato.

Linfosarcoma delle ghiandole della regione sopraclavicolare. — Tumore a rapidissimo sviluppo. Nello spazio di poche settimane esso aveva raggiunto un volume molto considerevole. All' esame microscopico si mostra costituito da cellule piccole rotonde e da cellule allungate. Queste ultime contengono nel loro citoplasma numerosi granuli fucsinofili ben distinti, di medio volume e tutti di eguale grandezza. Nei preparati tinti colla eosina si notano numerose cellule eosinofile.

Papilloma intracanalicolare della mammella. - A piccolo ingrandimento si osservano numerose papille di diverso volume e di forma svariatissima, che in alcuni punti acquistano l'aspetto di villi. Queste papille sono costituite da tessuto connettivo molle, molto ricco di sangue e sono rivestite da un epitelio cilindrico. Nelle cellule di questo a forte ingrandimento si osservano fatti secretori evidentissimi. Tanto nel nucleo, quanto nel citoplasma si veggono numerosi granuli fucsinofili. In alcuni

punti si nota la presenza di una sostanza omogenea che è forse da interpretrarsi come un prodotto di secrezione delle cellule che rivestono le papille.

* * *

Dall'esame sommario dei miei preparati microscopici risulta che le cellule dei tumori maligni in generale nel periodo iniziale della proliferazione contengono una quantità di granuli presso a poco uguale a quella che si trova nelle cellule normali del tessuto sul quale la neoplasia si è sviluppata. Anche il volume dei granuli rimane invariato. Man mano che il tumore si sviluppa e le sue cellule si allontanano dal tipo delle cellule normali, i granuli diminuiscono progressivamente di numero e possono perfino scomparire del tutto. Colla diminuzione di numero di questi granuli coincide quasi sempre una diminuzione di volume di essi, di guisa che talvolta è dato osservare che, accanto ad elementi cellulari del tutto privi di granulazioni, ve ne sono altri con granuli minutissimi che hanno l'apparenza di una finissima polvere.

Nei carcinomi mammari la diminuzione nel contenuto dei granuli mi apparve particolarmente manifesta nella forma di carcinoma alveolare, ove, come è noto, si ha la massima differenziazione dal tipo del tessuto matrice.

Mentre a me non è mai accaduto di vedere nelle cellule dei tumori incipienti un aumento di numero delle granulazioni di fronte alle cellule normali, mi è occorso talvolta di osservare una diminuzione più o meno notevole di esse fin dal primo periodo di sviluppo delle neoplasie.

Altra volta mi fu dato constatare un numero cospicuo di granuli fucsinofili anche in cellule di tumori in periodi avanzati di sviluppo; in questi casi fa d'uopo necessariamente ammettere che queste cellule abbiano conservate invariate le proprietà trasmesse per eredità dalle cellule del tessuto matrice.

Questa non è che un'eccezione alla regola generale che cioè le proprietà e i caratteri delle cellule madri normali

vengono ereditate solo dalle cellule delle prime generazioni e mancano in quelle delle generazioni più remote.

Un altro fatto che, come dirò fra breve, ha una notevole importanza è il seguente.

In quei carcinomi nei quali si osservano figure cariocinetiche, il numero dei granuli è molto scarso e questa scarsezza è maggiore in quei tumori ove più abbondanti si riscontrano le mitosi. Così, nell' adenocarcinoma dell' utero, da me esaminato, ove esistevano una enorme quantità di cariocinesi tipiche ed atipiche i granuli facevano totalmente difetto.

E qui cade opportuno di dire del significato di questi granuli, che con tanta frequenza è dato riscontrare in numero maggiore o minore nel citoplasma e nel nucleo degli elementi cellulari dei tumori.

Altmann, che per il primo dimostrò la presenza delle granulazioni nell' interno delle cellule, ritenne che esse fossero da interpretarsi come il prodotto del ricambio materiale della cellula: esse adunque si formerebbero nei processi di assimilazione dell' elemento cellulare. Contro questa ipotesi sta il fatto che detti granuli talvolta scarseggiano, talvolta mancano del tutto nelle cellule che costituiscono i tumori, eppure esse si trovano nelle stesse condizioni di nutrizione delle cellule del tessuto matrice. Sembra dunque che l'esistenza dei granuli sia indipendente dalle condizioni esterne di nutrizione.

Anche un'altra ipotesi si potrebbe affacciare sul significato di questi granuli, che essi cioè siano organismi elementari, parti costituenti essenziali per la vita e per l' attività riproduttiva della cellula. Ma se ciò fosse tutte le cellule dovrebbero costantemente possedere questi granuli; abbiamo visto invece che alcune ne mancano completamente ed in questo caso dovremmo ammettere che dette cellule non fossero più vitali. È il contrario invece che si verifica, poichè ben sovente la scarsezza o la mancanza assoluta di granuli si osservano, come ho accennato or ora, in quei tumori ove abbondano le cariocinesi tipiche o atipiche, in tumori cioè costituiti di cellule dotate di una vivace attività riproduttiva.

L'interpretazione più razionale di questi granuli, quella che gode maggior favore fra i patologi, è che essi stiano in relazione colla funzione specifica propria di tutte le cellule.

Secondo la teoria di *Hertwig* i due concetti « funzione e struttura » si integrano e si completano a vicenda: sono due concetti che non si possono scindere l'uno dall'altro. Finchè la struttura dell'elemento cellulare si conserva normale, la funzione di esso rimane inalterata; quest'ultima cessa quando la prima è profondamente lesa. Ora è noto che le cellule dei tumori perdono più presto o più tardi la funzione ereditata dal tessuto normale in cui si sviluppano. Ne viene di conseguenza che la struttura morfologica della cellula viene più o meno profondamente modificata. In altre parole, col cessare più o meno completamente della funzione di una cellula, diminuisce o scompare del tutto ciò che morfologicamente rappresenta il prodotto della cellula stessa. — Dalla fisiologia sappiamo che nelle cellule secernenti, allorquando è diminuita la funzione, diminuiscono di numero e di volume i granuli fucsinofili, si ha cioè una iposecrezione più o meno notevole. Lo stesso accade nelle cellule dei tumori; nei quali diminuiscono le granulazioni man mano che le cellule si fanno più atipiche, che si allontanano cioè dalla struttura delle cellule del tessuto matrice. Di guisa che, allorquando i granuli fucsinofili sono completamente scomparsi, possiamo sicuramente affermare che le cellule hanno completamente perduta la funzione ereditata dalle cellule del tessuto matrice.

E se talvolta accade che i tumori maligni possano assumere la funzione degli organi sui quali si sono sviluppati, ciò è perchè la fuzione del tessuto matrice è completamente conservata nelle cellule della neoplasia. In questi casi il contenuto granulare di queste cellule è perfettamente identico a quello delle cellule normali.

Ho accennato più sopra al fatto che nei tumori ricchi di figure cariocinetiche il numero dei granuli è scarsissimo oppure essi mancano del tutto. Ciò vuol dire, per quanto ho detto finora, che nei tumori a rapido sviluppo, che sono in generale tumori estremamente maligni, le

cellule perdono rapidamente la funzione specifica ereditata dalle cellule del tessuto sul quale detti tumori si sviluppano.

Le granulazioni adunque che si riscontrano nelle cellule dei tumori sono da considerarsi come prodotti specifici del protoplasma di esse cellule.

* * *

Ho ripetutamente accennato che man mano che le cellule dei tumori si allontanano dal tipo delle cellule del tessuto matrice, subiscono una profonda modificazione nella loro intima struttura, del che è indice il fatto della scomparsa più o meno completa dei granuli fucsinofili. In altre parole col progredire del tumore le cellule perdono ciò che costituisce parte essenzialmente integrale della cellula fisiologica.

Questa perdita dei granuli può verificarsi anche precocemente, o può essere parziale da principio e farsi successivamente più o meno completa.

Se i granuli fucsinofili, che si riscontrano nelle cellule dei tumori, sono l'espressione delle proprietà funzionali ereditate dalle cellule normali del tessuto matrice, dobbiamo ammettere che se essi diminuiscono o scompaiono, ciò sta ad indicare una profonda modificazione nel carattere biologico delle cellule dei tumori stessi.

La causa per la quale i tumori maligni proliferano attivamente è stata riferita a determinate modificazioni nel carattere morfologico della cellula madre.

Secondo *Hansemann* (16) la cagione della attiva proliferazione che caratterizza i tumori maligni sta in una *anaplasia* della cellula.

Secondo l'A., le modificazioni che distinguono le cellule dei tumori da quelle dei tessuti normali consistono nella perdita di differenziazione e nella capacità di una esistenza autonoma: questi due fatti costituiscono ciò che è conosciuto col nome di *anaplasia*.

Anche quando le cellule di un tumore differiscono ben poco da quelle del tessuto di origine e non si ha una vera

anaplasia fisiologica, pure anaplasia esiste e si rivela colla tendenza ad invadere i tessuti, a proliferare, a dare metastasi. In un periodo ulteriore l'anaplasia si rivela anche morfologicamente negli elementi cellulari. Con questo concetto di « anaplasia » noi possiamo renderci ragione, secondo *Hansemann*, della malignità di un tumore. Noi non possiamo dire, allo stato attuale delle nostre conoscenze, come queste cellule arrivino allo stato di anaplasia: solo dobbiamo limitarci a constatare l'esistenza del fatto.

Secondo *Ribbert* (17), le cellule dei tumori subiscono solo modificazioni di forma, non modificazioni essenziali: egli ritiene che il carcinoma abbia origine dall'invasione, per uno sviluppo esagerato, delle cellule connettivali fra gli zaffi epiteliali del tessuto; ciò che determinerebbe un dislocamento e un isolamento degli epiteli. Le cellule epiteliali così isolate e separate acquisterebbero particolari proprietà morfologiche e funzionali e diverrebbero capaci di una attiva proliferazione.

Secondo *Hnsemann* invece, la modificazione di natura e di forma nell'elemento cellulare è il fatto primitivo: il dislocamento e la separazione delle cellule per parte del connettivo sarebbe un fatto secondario. L'anaplasia della cellula precede, secondo l'A., la formazione del carcinoma.

Qualunque di queste due dottrine si voglia accettare, per rendersi conto dell'istogenesi dei tumori maligni, ancora molto incerta ed oscura, è fuori di dubbio che nelle proprietà biologiche delle cellule dei tumori accadono notevoli modificazioni e l'indice principale di ciò è la diminuzione o la scomparsa della funzione specifica delle cellule, che morfologicamente si traduce in una diminuzione o in una perdita assoluta dei granuli fucsinofili.

Prima di porre termine a queste considerazioni desidero richiamare l'attenzione del lettore su di un altro reperto da me riscontrato frequentemente nei tumori esaminati, specie nei carcinomi. Intendo riferirmi alla presenza di cellule eosinofile più o meno numerose che spesso mi è accaduto di osservare nello stroma connettivale delle neoplasie e precisamente

nel connettivo che separa i nidi cellulari. Raramente mi fu dato osservarle fra le cellule isolate dei tumori.

Queste cellule eosinofile furono riscontrate molto frequentemente da *Feldbausch* (18) in una serie di tumori diversi. Egli ritiene che quanto più giovane è la neoformazione, tanto più numerose si ritrovano queste cellule eosinofile: esse divengono sempre più scarse negli stadi ulteriori dei tumori. Esse sono spesso in dipendenza di processi infiammatori o degenerativi che hanno luogo nei tumori: la loro formazione non accade in sito, ma esse provengono dal sangue e si accumulano in quelle parti del tumore ove entrano in azione particolari stimoli.

Analoga interpretazione dà *Goldmann* (19) ad alcune cellule granulose ritrovate nei linfomi maligni.

III. — Conclusioni.

Le *conclusioni* che si possono trarre dai reperti microscopici da me osservati e dalle brevi considerazioni che intorno ad essi ho fatto, sono le seguenti:

I. Nei tumori maligni incipienti le cellule che li costituiscono presentano granuli fucsinofili in quantità presso a poco uguale alle cellule del tessuto matrice.

II. Negli stadi iniziali dei tumori non si ha giammai nelle cellule neoplastiche un aumento di granuli in confronto delle cellule normali; qualche volta invece si ha una notevole diminuzione.

III. La diminuzione dei granuli fucsinofili nelle cellule dei tumori è un fatto costante negli stadi ulteriori delle neoplasie. Quanto maggiormente è sviluppata una neoplasia, tanto minore è il numero dei granuli nelle sue cellule: nei periodi molto avanzati questi granuli possono scomparire del tutto.

IV. Nei rari casi, nei quali granuli fucsinofili numerosi esistono nelle cellule dei tumori, in stadi avanzati, conviene ammettere che le cellule neoplastiche conservino eccezionalmente a lungo le proprietà ereditate dalle cellule del tessuto matrice.

V. I granuli fucsinofili che si riscontrano nelle cellule dei tumori non possono altrimenti essere interpretati che come il prodotto della attività specifica, che viene loro trasmessa dalle cellule normali dei tessuti sui quali le neoplasie si sviluppano. La loro diminuzione quindi o la loro scomparsa stanno ad indicare la diminuzione o la perdita totale della funzione specifica delle cellule dei tumori, quali appunto si sogliono verificare negli stadi avanzati dei tumori stessi o nelle neoplasie a rapido sviluppo, nelle quali esistono un numero cospicuo di figure cariocinetiche.

Nota. — Di alcuni fra i principali preparati da me descritti in questo lavoro io mi servii per fare una dimostrazione alla III Riunione della Società Italiana di Patologia, che ebbe luogo in Roma nell'aprile di questo anno.

In altre mie pubblicazioni sui fenomeni secretivi del pancreas, delle capsule surrenali e della tiroide, nelle più svariate condizioni, ho avuto occasione di dimostrare, per mezzo di disegni a colori, i resultati che si ottengono col metodo da me adoperato anche nelle presenti ricerche.

È per questa ragione che non ho creduto necessario di corredare questo mio lavoro di una tavola illustrativa.

Bibliografia.

1. Hansemann, Die mikroskop. Diagnose der bösartigen Geschwülste, 1897.
2. Lubarsch, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, 1900-1901, pag. 905.
3. Eiselberg, Langenbeck's Archiv, Vol. 48, 1894, pag. 502.
4. Schmidt M. B., Ueber Secretionsvorgänge in Krebsen der Schildrüse und der Leber und ihre Metastasen, (Virchow's Archiv f. path. Anatomie, Vol. 148, 1897).
5. Bock, Virchow's Archiv, Vol. 91, 1883, pag. 442.
6. Cohnheim, Ibidem, Vol. 68, 1876.
7. Perls, Lehrbuch der allg. Pathologie, I, pag. 482.
8. Schmorl, Centralblatt f. allg. Pathol u. patholog. Anatomie, 1895, pag. 718.
9. Ewald, Wiener klin. Wochenschrift, 1896, No. 11.
10. Ritter, Beiträge zur path. Anatomie und allg. Pathol., Vol. 31, 1902.
11. Goldmann, Bruns' Beitr., Vol. 18, 1897.
12. Hauser, Virchow's Archiv, Vol. 138, pag. 482 e Vol. 141, pag. 485.

13. GALEOTTI, Il Policlinico, Sezione medica, Vol. II, Anno 1895.
14. PODWYSSOTZKY, Citato in: *Lustig*, Patologia generale, II Ediz., Vol. I, pag. 288, Milano, 1905.
15. BURKHARDT, Archiv f. Klin. Chirurgie, Vol. 65, fasc. I, pag. 135.
16. HANSEMANN, loco citato.
17. RIBBERT, Geschwulstlehre. Bonn, 1904.
18. FELDBAUSCH, Virchow's Archiv, Vol. 161, pag. 1.
19. GOLDMANN, Centralbl. f. allg. Patholog., 1892, Vol. III.

Per molte questioni da me considerate nella presente pubblicazione e per altre ad esse affini, si consulti:

LUSTIG, Patologia generale, Vol. I e II. Milano, Casa Editrice Libraria, 1905.

RESOCONTO DEL TERZO CONGRESSO

DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PATOLOGIA

tenuto in Roma nei giorni 26, 27, 28, 29 Aprile 1905

compilato dal Segretario Dott. A. Nazari.

Seduta antimeridiana del 26 Aprile.

Presidenza FOÀ.

Sono presenti i Soci: C. Golgi, P. Guizzetti, G. Sotti, N. Tiberti, A. Franchetti, G. Guerrini, G. Cagnetto, P. Sisto, U. Parodi, A. Donati, P. Bossi, R. Giani, G. Marchetti, E. Bizzozero, R. Vigliani, C. Ceni, A. Faleni, F. Vanzetti, M. Jatta, A. Negri, Labranca, E. Ravenna, A. Bonome, L. Fiori, G. Levi, G. Guarnieri, G. Giordani, R. Bignami, E. Marchiafava, Monti, G. Banti, A. Nazari, R. Ugolini, G. Fichera.

MARCHIAFAVA. Non potendo le autorità universitarie intervenire, io, come il più anziano dei componenti la Facoltà medica di Roma qui presenti, adempio al grato dovere di dare il benvenuto a Loro, che sono convenuti a questo Congresso, che è il terzo, dalla fondazione della Società italiana di Patologia, dopo quelli di Torino e di Firenze.

S. E. il Ministro dell' Istruzione Pubblica mi ha dato l'onorevole incarico di dare loro un saluto sincero, e di esprimere i sentimenti della sua simpatia per questo Congresso. Lo stesso incarico mi fu dato dall' Ecc. Rettore della R. Università di Roma.

Io, con la più viva compiacenza per il numeroso concorso, esprimo l' augurio che anche questo Congresso torni utile al progresso delle scienze a noi care, all' anatomia patologica e alla fisio-patologia, scienze, onde partì l' indirizzo positivo, naturalistico nella interpretazione delle vita inferma. È facile prevedere dal numero e dalle qualità dalle comunicazioni che questo augurio si realizzerà; così oltre il riavvicinamento collegiale sarà raggiunto il fine supremo di questo Congresso, *quod bonum, felix faustumque sit*, secondo la formula antica delle Università, alle scienze e ai soci.

A noi, memori dell' ospitalità cortese ricevuta a Torino e a Firenze, sarà cosa graditissima il poterla contraccambiare cordialmente. L' esempio lo ha dato il nostro socio prof. *Celli* mettendo a disposizione del Congresso il suo Istituto d' Igiene.

Noi pensammo che poteva tornare Loro gradito di prendere parte ai festeggiamenti che il Governo ed il Municipio davano ai Congressisti di Psicologia. È bastata una parola, detta d' accordo con i Colleghi del Comitato ordinatore di quel Congresso, perchè la nostra domanda fosse accolta con la maggiore cordialità.

Prima di cominciare i lavori del Congresso, credo sia nostro dovere di volgere un pensiero alla memoria di due soci immaturamente rapiti all' affetto delle famiglie, degli amici e alla scienza; cioè, i proff. *Maffucci* e *Carbone*. Di loro scrissero degnamente alcuni nostri soci. Il primo, nel Congresso di Torino, comunicò una parte dei suoi studi sulla tubercolosi umana e bovina, crudelmente troncati dalla morte; il prof. *Carbone* fece pure comunicazioni importanti. E ora non sono più con noi. Ma il loro esempio come ricercatori e come insegnanti, l' esempio dell' amore alla scienza fino al sacrifizio della vita, le loro scoperte importanti non periranno. Onore alla loro memoria!

FOÀ. Assume la presidenza invece di *Golgi*.

Egregi Consoci. — Il ritrovarci noi patologi riuniti nella Scuola dell' Istituto d' Igiene assume nella mia fantasia, un significato simbolico. A tutta prima Patologia e Igiene si direbbe che stessero nel più perfetto antagonismo fra loro; invece, esse sono due discipline che hanno molti e importanti punti di contatto. L' eziologia dei morbi è cosa che interessa ugualmente ambo le parti, e molti elementi indispensabili di coltura fornisce la Patologia all' Igiene, come questa alla Patologia, onde non fa meraviglia che entrambe procedano unite integrandosi a vicenda, ed entrambe soddisfino a quel bisogno di misurato ecletismo che è proprio del talento italiano. Ad accrescere il significato simbolico della nostra riunione in quest' aula sta quel busto eretto in memoria di *C. Tommasi-Crudeli* il quale qui in Roma è stato il fondatore dei due Istituti di Anatomia patologica e di Igiene, e al quale inviamo un memore riconoscente saluto. Mi unisco all' ottimo collega *Marchiafava* nella sua commemorazione dei compianti nostri colleghi perduti: *Maffucci, Marenghi e Carbone* e dichiaro aperta la serie delle comunicazioni scientifiche.

A. CESARIS DEMEL (Pisa). — **Osservazioni sul sangue.** (Di un corpo incluso nei leucociti mononucleati nelle cavie).

Adoperando per la colorazione a fresco del sangue, il brillant cresylblau, col metodo proposto da *Leraditi* e leggermente modificato,

ed adoperando oltre a questa sostanza anche il rosso neutro, il Sudan III, la tionina, la dalia, il bleu di metilene, ecc. soli o opportunamente associati, si può dimostrare in molti leucociti mononucleati della cavia, un corpo incluso, colorabile istantaneamente.

Questo corpo si comporta diversamente a seconda della sostanza colorante adoperata.

Col brillant cresylblau, si presenti esso piccolo o voluminoso, a forma distintamente ovalare o rotonda, dimostra un contenuto a forma grossolanamente granulare o a grossi filamenti intrecciantisi, fortemente colorato in bleu. Il nucleo del mononucleato che lo contiene si colora più tardivamente e meno intensamente in violetto. Lo stesso corpo col rosso neutrale, si presenta pure istantaneamente colorato, con un protoplasma omogeneo giallo brillante ed un grosso corpo centrale rotondo rosso. Altre volte si trovano vicino al corpo rotondo centrale altri piccoli granuli rotondi rossi.

Colla dalia, questo corpo è pure visibile, ma non presenta alcuna differenziazione nel suo contenuto. È un corpo brillante di un leggiero colore giallo verdognolo, che contrasta sul fondo leggermente violaceo del protoplasma, e si differenzia dal nucleo del mononucleato, fortemente colorato in viola. Adoperando il bleu di metilene, la gran massa di questo corpo è gialla splendente, e rapidamente vi compaiono delle forme bastonciniformi, quasi cristalline, colorate in azzurro intenso.

Si può escludere che questi corpi rappresentino ematozoari endocellulari, come a primo aspetto potrebbero sembrare e specialmente nella forma che ci è data dall'uso del brillant cresylblau, per la loro costante presenza nel sangue delle cavie adulte e per la mancanza di mutazioni periodiche nelle forme che stiano a rappresentare i vari cicli di sviluppo del parassita supposto.

Per altre considerazioni, che sarebbe ora troppo lungo ricordare, si può escludere assolutamente rappresentino forme di fagocitismo cellulare. Queste forme, cogli stessi metodi di colorazione si possono dimostrare anche nel midollo delle ossa e nella milza. Non si trovano mai nelle ghiandole linfatiche.

Nel midollo delle ossa e nella milza hanno però un aspetto diverso da quello che abbiamo descritto nel sangue circolante, e forse è legato questo diverso aspetto al diverso stadio della loro funzionalità in questi organi.

Per esser breve ricorderò solo il loro comportamento di fronte al brillant cresylblau ed al rosso neutro. Colla prima sostanza colorante si presentano come masse omogenee violacee, con pochi granuli più intensamente colorati e talora riuniti a due a due o a catena; colla seconda, si presentano come corpi gialli, con una fine granulazione periferica con minute propaggini radiantesi verso il centro, dando nel-

l' insieme l' aspetto di una massa cristalliforme. Le ricerche che ho potuto fare fino ad ora nella vita embrionale, mi convinsero che in questo periodo non sono dimostrabili queste inclusioni leucocitarie nè nel sangue, nè negli organi ematopoietici, la loro presenza dunque è verosimilmente legata ad una funzione che si compie nella vita extrauterina.

Associando ai colori ricordati anche il Sudan III, si vede come gran parte dei mononucleati racchiudenti questi corpi contengono anche facilmente delle gocciole di grasso piuttosto grosse. Nei mononucleati senza inclusioni, invece, io non ho mai vedute nelle cavie gocciole di grasso, mentre sono abbastanza frequenti ad osservarsi, ed associate allora alle altre granulazioni, nei leucociti polinucleati. In questi casi le goccioline sono minutissime. Col Sudan III si possono anche colorare e riconoscere, per il color giallo intenso brillante che assumono, le goccioline di grasso libere nel plasma sanguigno.

Le descritte inclusioni cellulari si possono mettere in evidenza anche negli organi ematopoietici, opportunamente fissati e con vari metodi di colorazione. Un buon metodo è quello di fissare il tessuto col liquido di *Foà*, e di fare una rapida colorazione col triacido di *Ehrlich*.

Sul significato che noi dobbiamo dare a questi corpi inclusi, si potrebbero ora facilmente emettere parecchie teorie al tutto simili a quelle che sono invocate e sostenute per le granulazioni dei polinucleati.

Io mi limito ora alla semplice supposizione che si tratti di un periodo di secrezione del leucocito mononucleato della cavia, che ci presenta una diversa tonalità cromatica di fronte ai vari coloranti adoperati, come fatto chimico in rapporto alle varie reazioni dei suoi costituenti, ed un vario aggruppamento dei suoi costituenti, per un fatto fisico dipendente da una diversa concentrazione molecolare dei suoi costituenti e della sostanza colorante che vi poniamo a contatto.

Ho già iniziate numerose ricerche e sopra animali di diversa specie e sopra cavie ed altri animali nei diversi stati fisiologici e patologici, che spero mi permetteranno di aggiungere presto qualche altra osservazione a queste incomplete che ora ho esposte e sulle quali richiamo l' attenzione di altri osservatori.

PEPERE A. (Pisa). — **Sulla degenerazione policistica del polmone.**

Può accadere nel polmone ciò che è dimostrato accadere con maggior frequenza in altri organi glandulari e più spesso nei reni e nell'ovaia, in cui gli stessi elementi che dovrebbero metter capo rispettivamente ad un tubulo o a un follicolo, sviando dal ciclo naturale prestabilito di sviluppo si trasformano in cavità cistiche.

Il caso riguarda una ragazza di 16 anni, epilettica, con marcato arresto delle facoltà intellettive, che aveva sofferto prima a 3, poi a 6 anni due infezioni tifiche assai gravi ma senza complicanze: le condizioni generali erano già assai depauperate; da due anni presentava tosse insistente molesta e marcata cianosi transitoria delle labbra, dei pomelli e delle dita senza rialzo termico; semeiologicamente ipofonesi su tutto l'ambito polmonare e qualche rantolo a medie e piccole bolle da ambo i lati con respiro aspro: ingrandita l'area cardiaca a destra e azione del cuore spesso tumultuosa; 20 giorni prima della morte i fatti polmonari si aggravarono con febbre: si stabilì una cianosi permanente delle estremità, dispnea intensa e l'esito letale sopravvenne per paralisi cardiaca. All'autopsia si trovò pleurite fibrinosa sinistra; i polmoni liberi da aderenze, entrambi molto distesi, aumentati di volume e di peso specialmente nei lobi inferiori con consistenza epatica: sulla loro superficie di taglio tutto il tessuto polmonare, congesto, presentava un sistema di piccole cavità di varia grandezza, alcune piccolissime, altre del diametro al più di 1 ctm., in molti punti così fitto da dare a quei tratti di polmone un aspetto spugnoso caratteristico e che non lasciava nell'insieme che solo qua e là qualche centimetro quadrato di tessuto normale: nei lobi inferiori il tessuto polmonare sempre presentando lo stesso aspetto cribrato era tuttavia più addensato e compatto, fortemente congesto e mostrava disseminati dei piccoli noduli non più grossi di un pisello, grigiastri, spesso a contorno policiclico, alquanto sollevati dal parenchima circostante rosso-bluastro apparentemente in stato di incipiente corneificazione; i medii bianchi erano dilatati con muco pus: trachea e grossi bronchi con fatti catarrali: le glandole peribronchiali tumide e succose: il cuor destro ipertrofico e dilatato.

I preparati istologici, da qualunque punto del polmone provengano, mostrano un tessuto interrotto da una serie grandissima di dilatazioni cistiche, la cui forma ed ampiezza varia in limiti assai estesi. La massima parte di esse hanno caratteristici contorni policiclici, più che pel fatto che spesso diverse cavità confluiscono in una sola, per la ragione speciale che esse risultano dalla dilatazione in forma vescicolare dei piccoli bronchi e degli infundibuli, a cui tien dietro il dispiegamento cistico degli alveoli che da questi dipendono. Il rivestimento epiteliale cilindrico delle cavità vescicolari, in qualche punto stratificato, si continua gradualmente, per la progressiva distensione degli alveoli che vengono a mano a mano a far parte della cavità cistica, con gli epitelii piatti alveolari: questi ultimi però, come procede la dilatazione dell'alveolo e la sua, dirò, aggregazione alla cisti si modificano; così che quando l'intero acino si è completamente dispiegato a formare tutta una cavità con l'infundibulo, col canale alveolare e fin col bronchiolo, gli epitelii che rivestono la vescicola che così ne risulta, sono indi-

stintamente cilindrici su ogni punto della parete della vescicola stessa. Questa in altri termini la genesi delle cavità cistiche più numerose. Però oltre alla dilatazione dei bronchioli respiratorii o terminali con gl' infundibuli e gli alveoli ad essi pertinenti, anche i bronchi intralobulari presentano aspetto vescicoloso e sono rivestiti da epitelio ciliato o cilindrico spesso in più strati. La dilatazione dei bronchi interlobulari è egualmente accentuata, ma non molto diffusa, ed esistono anche in essi frequenti modificazioni del rivestimento epiteliale ciliato in cellule cubiche, cilindriche, piatte o di transizione, poggianti su una membrana basale vitrea fortemente ispessita.

Notevolissimo il fatto che manca in questi bronchi ed anche in quelli di calibro maggiore ogni traccia di cartilagine: solo intorno ad alcuni essa è parzialmente sostituita da placchette di connettivo più denso o da un tessuto lacunare, quelle e questo circondati da numerose fibre elastiche.

Anche la disposizione dei fascetti muscolari della parete è disordinata, non più circolare ma spesso raggiata e perdentesi gradualmente nel tessuto dello stroma circostante.

Le cavità più grandi dipendenti dalla dilatazione dei bronchi interlobulari hanno una parete propria; non l'hanno quelle che rappresentano la trasformazione cistica dei singoli acini polmonari: in queste ultime gli elementi che tapezzano le cavità sono in intimo contatto con gli elementi dello stroma. Questo, che forma lo scarso tessuto interposto fra le vescicole, è ricchissimo di cellule, a carattere embrionale, in alcuni punti con aspetto sarcomatoso, percorso da un numero enorme di vasi sanguigni ectasici, turgidi di sangue, e con focolai d'infiltrazione linfoide pericistica, numerosi sopratutto in sezioni provenienti dai lobi inferiori. Si trovano inoltre dispersi in esso dei fasci muscolari senza orientazione speciale, ma che sembrano provenire dall'abnorme aumento e dalla irregolare disposizione della musculatura dei bronchi e dei vasi sanguigni; qualche volta però essi sono evidentemente autonomi; una gran parte delle vescicole ne contengono nelle loro pareti, ma in quantità e disposizione assai diversa. In alcuni tratti lo stroma pare percorso da tubuli o da cordoni epiteliali con aspetto adenomatoso, ma si tratta solo di cavità schiacciate, compresse dalla dilatazione di altre cavità vicine di maggior diametro. In altre zone lo stroma è ispessito, fibroso, più o meno denso, ma anche in esse esistono dilatazioni cistiche.

Notevoli ancora sono delle aree affatto simili a tessuto polmonale fetale con bronchi rudimentali. La trama elastica si trovava addensata o spezzettata a grossi tronchi per l'adattamento al tessuto polmonale così variamente modificato, ma in nessun punto esistono fasi neoformative evidenti di fibre. Il contenuto delle cavità cistiche oltre che dai prodotti di desquamazione degli epitelii che ne rivestono le pareti, è rappresentato ordinariamente da sostanza colloide o da mucina, spesso

da essudato catarrale, da corpuscoli rossi e fin da fibrina nei lobi inferiori. Esistono qua e là dei tentativi di proliferazione endobronchiale e endoalveolare che non vanno però mai oltre la formazione di grossi gettoni di connettivo giovane molto vascolarizzato sulle pareti delle piccole cavità desquamate. Le piccolissime aree non invase dalla degenerazione cistica sono in parte enfisematiche, in parte atelettasiche e quelle di configurazione normale con polmonite catarrale a carattere desquamativo ed emorragico.

Questo il quadro anatomico sommario del caso. Esistono dunque in questi polmoni fatti in relazione ad un'infezione acuta intercorrente, (diplococcica come dimostrò l'esame batteriologico a fresco) e che fu causa di morte, e fatti di data assai antica che risalgono senza dubbio al periodo fetale. Vi sono evidentemente quadri speciali parziali riferibili con maggiore o minore approssimazione ad osservazioni già note; ma l'insieme del caso trova pochissimi riscontri. Da un lato credo inutile insistere sul fatto che non esistono rassomiglianze con quei casi di bronchiettasie multiple e diffuse rappresentanti l'esito di broncopolmoniti croniche lobulari (*Delacour*), nè con quelli le cui cause sono state ricercate in fatti meccanici, in modificazioni respiratorie, nell'ateroma, nella sifilide, ecc. D'altra parte già l'aspetto macroscopico dei polmoni e poi la loro struttura istologica l'allontana decisamente dai casi di *Meyer, Grawitz, Heller, Franche, Reinhold, Couvelaire, Hondo,* e altri ritenuti anche come forme congenite (bronchiettasie fetali, b. atelettasiche), ma circoscritte ad aree limitate o al più ad un solo lobo polmonare. Per di più questi casi si riferiscono a polmoni di feti e di bambini neonati o di pochi mesi con disturbi gravi nella funzione respiratoria fin dalla nascita. E gli stessi casi di *Linser* e di *Stoerk* descritti come cistoadenomi e formanti delle vere lobazioni neoplastiche distinte per forma e per volume, se presentano delle analogie parziali d'ordine secondario col mio caso, ne differiscono poi sostanzialmente nel complesso della forma macroscopica e microscopica: mancano difatti in questo caso quelle fasi progressive neoformative rappresentate da tubuli e cordoni epiteliali serpeggianti nello stroma che possa far sostenere la ipotesi di tumore. Invece la somiglianza è palese ed evidente con i due casi di cui il *Dionisi* riferì nell'ultima riunione della nostra Società, a Voi noti, il che mi risparmia di parlarne per esteso, ricordando solo come egli abbia ravvicinato anatomicamente i suoi casi ai reni policistici congeniti. Certamente però nel mio caso la degenerazione cistica è ancora più estesa, giacchè ne son presi completamente entrambi i polmoni e non si ritrovano che piccolissimi e scarsi isolotti di parenchima respirante.

L'aspetto dello stroma, la completa mancanza di cartilagine, il disordine nella muscolatura, la presenza di tessuto polmonare fetale e i graduali passaggi di questo nelle zone cistiche, non lasciano dubbio che

l'alterazione debba essere congenita. Però dato il meccanismo di formazione della maggior parte delle vescicole per progressiva graduale distensione dei bronchioli, degli infundibuli e degli alveoli, io ammetterei volentieri come congenita, insieme all'agenesia di alcune porzioni polmonari, una minor resistenza di tutto il tessuto (denunziataci dai caratteri dello stroma e dalla completa acondria bronchiale) che abbia determinato lentamente in seguito, nella vita estrauterina, lo sfiancamento e la dilatazione cistica degli ultimi rami dell'albero respiratorio.

Resta un'incognita come potessero compiersi i processi di ossidazione in questi polmoni così profondamente ed estesamente lesi, anche pensando che i polmoni in genere dispongono di una respirazione di lusso e che l'organismo può abituarsi alla soppressione graduale di parti respiratorie assai stese. Si deve ammettere che anche la dilatazione cistica, almeno fino a quando non sia avvenuta la metaplasia degli epitelii alveolari, concorressero forse in parte agli scambi gassosi: e i rapporti intimi delle delicate pareti vescicolari coi vasi sanguigni possono anche giustificare questa ipotesi. S'intende come l'equilibrio respiratorio appena sufficiente si debba esser mantenuto alla meglio, fino a quando non sia stato bruscamente turbato da una causa intercorrente nello stesso polmone, che coi prodotti di essudazione ha finito con l'abolire le già limitatissime aree respiratorie ancora in funzione.

SOTI EMILIO. Sulle formazioni pseudovalvolari dell'endocardio parietale ventricolare.

Nel decorso anno ebbi occasione di studiare dal punto di vista anatomo-patologico una particolare alterazione dell'endocardio parietale ventricolare; e ne faccio vivo argomento di studio per il fatto che su questa singolare anomalia del sistema circolatorio non trovo menzione da parte dei precedenti osservatori, e perchè l'argomento si presenta, a mio credere, interessante oltre che dal lato dell'anatomia patologica, da quello della fisiopatologia del cuore.

Trattasi di sollevamenti multipli, circoscritti dell'endocardio ventricolare, cosicchè sull'endocardio stesso si osservano delle piccole tarche a forma di valvola; generalmente risiedono nel ventricolo sinistro del cuore e sono quasi sempre disposte in senso parallelo alle valvole semilunari aortiche.

Il primo caso si riferisce a Santo B. d'anni 41. All'autopsia si riscontrarono oltre che i segni di una antica pericardite, quelli di una endocardite produttiva delle semilunari aortiche cosicchè ne risultava stenosi ed insufficienza aortica. L'aorta era ateromatosa ed il pizzo aortico della mitrale era leggermente retratto per endocardite ateromatosa.

Circa mezzo centimetro al disotto delle semilunari aortiche si ve-

dono dei festoni di colorito biancastro, madreperlaceo di una tonalità di colorito diversa però dal sottoposto endocardio che è diffusamente opacato, ma non ha mai l'aspetto tendineo dei festoni.

Alcuni si lasciano sollevare in pieghe dimostrando una certa distensibilità, altri invece sono più rigidi e non si lasciano distendere.

La varia distensibilità dipende dal fatto che hanno una superfice di inserzione varia, più o meno breve, che lo spessore del velo costituente la saccoccia non è costante, che, infine, è diversa l'ampiezza e la profondità delle varie saccocce.

La forma ricorda sempre quella delle valvole cardiache da cui differiscono per il colore madreperlaceo: la loro direzione è varia: generalmente sono disposte parallelamente alle semilunari aortiche però talora sono a direzione obliqua per cui il fondo della tasca viene a trovarsi anzichè in basso, lateralmente.

L'ampiezza dei nidi pseudovalvolari varia per diversità di rapporto fra i vari diametri. L'ampiezza delle maggiori è segnata dai seguenti diametri: Diametro trasverso millimetri 7, verticale 3, perpendicolare 2.

Non esistono nelle pseudovalvole noduli o punti localizzati di maggiore ispessimento dei festoni pseudovalvolari nè presentano come le normali valvole l'orletto endocardico.

Oltre a queste formazioni ne esistono di meno complete, simmetriche le quali si interpretano come abbozzi pseudovalvolari.

Nel ventricolo sinistro e nell'orecchietta sinistra esistono dei muscoli aberranti, nell'orecchietta sinistra si avverte pure una esilissima formazione pseudovalvolare; la posteriore delle sigmoidee dell'arteria polmonare ha uno sdoppiamento del suo margine libero.

L'esame istologico dimostrò un processo di miocardite interstiziale senza alterazioni notevoli della fibrocellula muscolare, ed una discreta congestione dei vasi del cuore.

L'endocardio microscopicamente è normale, il tessuto connettivo non è ispessito nè esistono focolai di infiltrazione parvicellulare come nei processi infiammatori, l'elemento elastico della lamina endocardica è benissimo conservato.

La struttura istologica delle pseudovalvole ricorda molto da vicino quella dell'endocardio dal quale però differiscono per una diversa disposizione dell'elemento elastico, per un maggiore spessore e per un diverso comportamento di fronte alle sostanze coloranti.

Infatti le pseudovalvole assumono molto più intensamente che non il sottoposto endocardio la fuxina del *Van Gieson*. Inoltre mentre nell'endocardio parietale l'elemento elastico è benissimo conservato, nelle pseudovalvole non è conservato che quello della faccia assile, mentre nella faccia esterna non si trova quasi più accenno alla fibrilla elastica ed abbiamo invece un detrito granuloso, polverulento ed abbondantis-

simo. In alcune pseudovalvole però la distruzione dell'elemento elastico è assai più profonda, ed il detrito polverulento proprio della faccia esterna lo vediamo invadere e raggiungere anche lo strato interno.

Il secondo caso si riferisce ad una donna di 64 anni, arterosclerotica, nefritica, morta di pneumonite.

Anche qui abbiamo stenosi ed insufficenza delle semilunari aortiche per endocardite cronica fibrosa, muscoli aberranti e fenestratura delle sigmoidee dell'arteria polmonare.

Sull'endocardio parietale del ventricolo sinistro al di sotto delle semilunari aortiche circa un centimetro, vedonsi delle formazioni pseudovalvolari del tutto simili alle precedenti: sono festoni di colorito biancastro, di aspetto quasi tendineo che occupano parte dell'endocardio ventricolare dal quale si differiscono per un diverso colorito.

Ne distinguiamo nettamente cinque, alcuni si lasciano sollevare e distendere altri invece sono piuttosto rigidi.

Tre hanno una direzione parallela a quella delle semilunari aortiche per cui il bordo libero ed il cul di sacco sono disposti come nelle normali valvole, uno invece è inserito obliquamente per cui il fondo della pseudovalvola è disposto lateralmente, l'ultimo infine ha una direzione affatto inversa alle precedenti per cui il fondo è rivolto verso le semilunari aortiche mentre il bordo libero guarda la cavità ventricolare.

Anche queste variano oltre che per la distensibilità e per la direzione, per l'ampiezza del resto i loro caratteri macroscopici, microscopici e tintoriali sono del tutto simili a quelli della pseudovalvola precedentemente descritte.

Ammessa la identicità dei due processi, come e quando si sono istituiti?

Trattasi di un processo infiammatorio cronico quali l'endocardite vegetante, produttiva, ateromatosa o dell'esito di una infiammazione acuta, quale l'endocardite maligna parietale?

L'aspetto macroscopico stesso della lesione basterebbe ad escludere senz'altro la possibilità di questi processi; in ogni modo l'esame istologico comprova in maniera indubbia che non si tratta di alcuna di queste infiammazioni.

L'endocardio infatti sottoposto alla saccoccia pseudovalvolare apparisce istologicamente normale senza alcun ispessimento anormale che possa mettersi in rapporto con un processo infiammatorio.

Sta poi il fatto che è ben raro che si abbia una endocardite ulcerativa parietale, e che è oltremodo difficile che una volta istituitosi guarisca.

Depone infine contro questo meccanismo genetico delle pseudovalvole la loro molteplicità, la mancante compartecipazione del connettivo sotto endocardico e la conoscenza che abbiamo che l'esito in gua-

rigione dell'endocardite ulcerosa comporta di necessità la fibrosi del tessuto che ripara alla perdita: ora nei nostri due casi non si può certamente parlare di sclerosi dell'endocardio parietale.

Ci troviamo di fronte agli esiti di una endocardite fetale? Questa ipotesi va dimessa senz'altro per i seguenti fatti;

1° L'endocardite fetale si localizza quasi sempre nel cuore destro. *Ranchfuss* presenta una statistica in cui su 217 casi di endocardite fetale in 192 la lesione colpiva il cuore destro e soltanto in 15 il sinistro;

2° è rarissimamente parietale; colpisce di preferenza ostii e valvole per cui ne conseguono insufficenze, stenosi, atresie;

3° gli stessi criteri per cui si esclusero gli altri processi infiammatori dell'endocardio valgono anche per l'endocardite fetale.

Per le identiche ragioni si esclude che trattisi di un processo degenerativo. L'unica degenerazione che potrebbe essere sostenuta è la ialina, ma così intrepretando non si spiegherebbe la molteplicità della pseudovalvole e la non compartecipazione dell'endocardio immediatamente sottoposto al processo di ialinosi.

L'ipotesi che ancora ci resta da vagliare è che si tratti di un fatto teratologico.

Non è qui certamente il caso di ricordare come si formino le cavità auricolo-ventricolari. Ricorderò soltanto come si trasformino le pareti del cuore e come si formino le valvole. Le pareti del cuore sono formate dall'endotelio e da uno strato del mesoderma.

Dal tessuto del mesoderma prende origine il connettivo dell'endocardio, il muscolo cardiaco ed il pericardio viscerale. Le fibre muscolari sono disposte a guisa di trabecole molto lasse, separate le une dalle altre mediante fenditure tra le quali si insinua l'endotelio. Ne risulta così un tessuto soffice, spugnoso, le cui cavità sono sempre limitate dall'endotelio cardiaco e riempite di sangue.

Tali cavità a poco a poco diminuiscono, e gradatamente scompaiono, per cui nell'adulto la parete si fa compatta.

A rappresentare la primitiva struttura sono le colonne carnose dei vari ordini. Le valvole auricolo-ventricolari sono formate per la massima parte da tessuto muscolare divenuto fibroso.

Così pure le corde tendinee che uniscono la faccia inferiore delle valvole ai muscoli papillari altro non sono che fasci muscolari i quali hanno subìto la trasformazione connettivo-fibrosa.

Ora se noi immaginiamo che questa trasformazione connettivale di gruppi muscolari si verifichi anzichè in un cuore in cui detti gruppi abbiano una direzione ed un decorso normale, in uno in cui si abbia un'anormale disposizione dei piani muscolari si comprende che in relazione a detta difettosa direzione si plasmerà anche l'endocardio del ventricolo.

In ultima analisi le pseudovalvole, ammettendo per vera l'ipotesi dianzi accennata, altro non sarebbero che ponti muscolari, disposti in forma anormale, che hanno subito una trasformazione connettivale interposti ad altri fasci muscolari nei quali è pure avvenuta una identica metamorfosi.

A conferma di questa interpretazione abbiamo la fenestrazione delle valvole, lo sdoppiamento dell'orletto endocardio e la presenza di tendini aberranti, che dimostrano una deviazione di prima formazione del sistema trabecolare e papillare. Infatti i muscoli come i tendini aberranti altro non rappresentano che trabecole o sistemi di trabecole muscolari che si trovano impigliati nelle cavità cardiache quando avvengono le modificazioni delle pareti del cuore.

Riassumendo l'aver trovato in due cuori che presentavano delle alterazioni indubbiamente di origine congenita delle formazioni pseudovalvolari dell'endocardio parietale ventricolare, esclusa ogni altra possibilità, ci fa ammettere che sieno esse pure da riferirsi ad un disordine di prima formazione del cuore.

Le denominiamo formazioni pseudovalvolari anzichè valvolari, per differenziarle dalle valvole sopranumerarie già descritte da parecchi autori.

Le riteniamo dovute a trasformazione fibrosa di piani muscolari a direzione anomala, suffragati in ciò oltre che dal reperto istologico dal fatto della presenza di tendini aberranti, che attesta una primigenia deviazione dal tipo normale del sistema muscolare del cuore, di valvole fenestrate ecc.

Non devono confondersi con le formazioni pseudovalvolari di origine infiammatoria per caratteri che si desumono facilmente con l'esame istologico.

TIBERTI N. — Sull' attività secretoria della ghiandola tiroide in alcune condizioni morbose.

Le ricerche delle quali riferirò brevemente i resultati furono fatte collo scopo di studiare negli animali da esperimento i fenomeni secretivi della tiroide in seguito a fatti d' intossicazione di varia natura, sia sopprimendo la funzione renale mercè la nefrectomia bilaterale, sia provocando una grave itterizia, mediante la legatura del coledoco, sia occludendo completamente l' intestino. Credetti anche opportuno di studiare il modo di comportarsi della secrezione tiroidea in gravi alterazioni del ricambio materiale, quali si hanno ad esempio nel diabete sperimentale consecutivo alla ablazione completa del pancreas. Studiai anche detta secrezione nell' avvelenamento tetanico e in gozzi di varia natura gentilmente favoritimi della clinica chirurgica di Firenze. Sto adesso studiando il modo di comportarsi della secrezione tiroidea negli animali smilzati.

Senza intrattenermi in dettagli, ricorderò solo che il prodotto di funzione delle cellule tiroidee non è rappresentato soltanto dalla sostanza colloide, bensì anche da una serie di granuli che si ritrovano nello interno degli elementi cellulari, e che appariscono solo dopo la nascita, quando cioè la tiroide incomincia a spiegare la sua attività: questi granuli nulla hanno a che fare colla secrezione della colloide.

Mi servii per questo studio del metodo di colorazione del *Galeotti*.

Nella tiroide di conigli con nefrectomia bilaterale riscontrai un aumento notevolissimo di granuli fucsinofili nell' interno delle cellule, aumento che è molto manifesto, facendo il confronto con un preparato di tiroide normale. Detti granuli sono anche piú voluminosi del solito e sono di preferenza accumulati nella parte della cellula che guarda verso il lume della vescicola. Scarse sono le granulazioni nell' interno del nucleo. Sostanza colloide, coll' aspetto della colloide fluida.

Anche nelle tiroidi di conigli ai quali legai il coledoco havvi un aumento di secrezione granulare, per quanto questo aumento non sia così cospicuo come nel caso precedente. Lo stesso dicasi delle tiroidi di cavie inoculate con tossina tetanica, e delle tiroidi di conigli e di cani, nei quali determinai una occlusione intestinale completa, applicando un laccio nell' ultima porzione del tenue. In tutti i casi sopra accennati si hanno fatti evidentissimi di una ipersecrezione negli epiteli che rivestono le vescicole tiroidee.

Nei cani *diabetici* per ablazione completa del pancreas la tiroide presenta i caratteri di *un gozzo cistico* di media intensità. Gli alveoli sono riempiti di colloide molto densa, gli epiteli sono molto appiattiti e si veggono solo pochi granuli nel loro interno o non se ne veggono affatto. Nelle tiroidi umane affette da gozzo cistico, in generale, i granuli esistono in scarsissimo numero e sono piccolissimi. Questo fatto è in rapporto coll' atrofia da compressione cui vanno incontro gli epiteli tiroidei, tanto è vero che in alcuni punti ove, malgrado la distensione dei follicoli le cellule si presentano ben conservate, il contenuto in granuli si comporta come in condizioni normali. Nel gozzo parenchimatoso il contenuto in granuli fucsinofili è in complesso aumentato, e l' aumento è più cospicuo negli alveoli neoformati.

Lasciando da parte la questione del modo di comportarsi della sostanza colloide in rapporto ai mezzi fissativi e alle sostanze coloranti, il che può costituire un utile dato per giudicare dello stato fisico della colloide stessa, come pure sorvolando sulla presenza della colloide negli spazi linfatici e sul modo come questa sostanza passi dalla vescicola tiroide in detti spazi linfatici, dirò che dalle mie ricerche mi sembra si possa trarre qualche conclusione circa il meccanismo di funzione della ghiandola tiroide. Oggidì è quasi universalmente accettata la teoria che sulla funzione di quest' organo fu qualche anno fa formulata dal *Luciani*, in base agli esperimenti praticati dal *Colzi* sui cani.

Secondo questa teoria, le funzione del secreto tiroideo è quella di sottrarre al sangue e forse distruggere un prodotto di consumo dei tessuti, che tende lentamente ad accumularvisi e che allorquando vi si è accumulato è capace di produrre una specie di autointossicazione, analoga all' uremia, consecutiva alla nefrectomia bilaterale. Il secreto tiroideo, adunque, eserciterebbe una funzione antitossica contro i prodotti catabolici dei tessuti, e detta funzione si esplicherebbe favorendo la funzione depuratrice propria dei reni.

Questa dottrina, che fu ampiamente confermata dalle esperienze successive di *Rogowitsch*, *Fano*, e *Zanda*, *Lusena*, *Dutto* e *Lo Monaco*, conta però alcuni avversari, e secondo questi ultimi nell' organismo non si formerebbe alcuna tossina distruggibile dalla tiroide, o almeno questa non si riverserebbe nel torrente circolatorio.

A me sembra che le mie osservazioni siano a conferma della teoria antitossica della tiroide. Infatti, nei casi di grave intossicazione, sia con veleni endogeni, sia con veleni esogeni, la secrezione granulare nelle cellule delle vescicole tiroidee è considerevolmente aumentata, e raggiunge il suo massimo negli animali morti per uremia. Le sostanze tossiche adunque che circolano in questi casi col sangue agiscono da stimolo sugli epiteli tiroidei, determinando un aumento di funzione di questi, che si traduce con una ipersecrezione granulare nella maggior parte dei casi e talvolta con un aumento della sostanza colloide. In altre parole, per la presenza nell' organismo di sostanze tossiche abnormi, si ha nella tiroide una esagerazione della funzione che essa compie normalmente, si ha cioè un lavorio più intenso, per produrre sostanze antitossiche in maggiore quantità.

Un altro punto su cui mi piace di richiamare l' attenzione è il seguente. È noto che negli animali stiroidati sono state frequentemente riscontrate lesioni renali che dal semplice rigonfiamento torbido vanno alla nefrite parenchimatosa. Questo dimostra che in seguito alla tiroidectomia le sostanze tossiche accumulate nel sangue vengono eliminate dall' organismo attraverso l' emuntorio renale. Questa specie di correlazione funzionale fra la ghiandola tiroide e i reni risulta chiaramente dalle mie osservazioni, giacchè le maggiori modificazioni nella struttura minuta delle vescicole tiroidee io ho osservato nei casi di nefrectomia bilaterale. Le sostanze tossiche accumulate nell' organismo nei casi di uremia rappresentano in base alle mie ricerche, lo stimolo più attivo alla secrezione tiroidea.

Dirò infine a conclusione di questa breve esposizione delle mie ricerche che il fatto da me osservato che cioè è il secreto granulare fucsinofilo quello che subisce le maggiori modificazioni nei casi di grave intossicazione potrebbe forse far pensare che detti granuli stiano in qualche modo in rapporto colla funzione ancora poco conosciuta a secrezione interna della ghiandola tiroide.

Discussione.

MONTI. Il dott. *Tiberti* ravvisa nei fatti da lui osservati la prova di una correlazione funzionale tra la tiroide ed i reni, ed interpreta l'accumulo dei granuli nella tiroide come l'espressione di una iperfunzione.

Io posso confermare il fatto descritto dal *Tiberti* ed aggiungere che anche nell'uomo morto per scottature si osserva talvolta accumulo di granuli fucsinofili nella tiroide. Ma nei reni dei rosicanti l'accumulo di granuli si ha quando la funzione renale è alterata o diminuita non quando è più attiva. Così si osservano granuli nei reni dei rosicanti uremici e nei reni di animali letargici, nei quali certo non vi ha iperfunzione. Pertanto interpreto i fatti osservati dal *Tiberti* come l'espressione di una lesione della tiroide, che, alterata per il sopralavoro non riesce più ad eliminare i granuli, che perciò si accumulano nel protoplasma alterato.

TIBERTI N. — Sul trasporto della tossina tetanica ai centri nervosi per la via dei nervi.

Si ritiene oggidì quasi universalmente, che la tossina tetanica, dal focolaio ove i bacilli di *Nicolaier-Kitasato* si sono impiantati, oppure dal luogo ove detta tossina fu inoculata, si diffonda ai centri nervosi lungo la via dei nervi. La tossina tetanica, in altre parole, assorbita, nel luogo ove si è prodotta o è stata iniettata, dalle terminazioni nervose intramuscolari, procede fino al tronco nervoso e alle cellule ganglionari del midollo spinale a quella guisa, per usare una similitudine del *Behring*, che le sostanze disciolte nel terreno arrivano per mezzo delle radici al tronco dell'albero e di là negli organi terminali dell'albero stesso.

Colle ricerche, che io riassumerò per sommi capi in questa comunicazione, io mi proposi di studiare sistematicamente il trasporto del veleno tetanico lungo i nervi, sia ripetendo le esperienze di coloro che di questo argomento si erano occupati, modificandone eventualmente le modalità, sia praticando esperienze nuove, nelle condizioni più svariate.

Dalle mie esperienze, praticate su larga scala sui topi, sulle cavie, sui conigli e sui cani risulta quanto adesso esporrò:

Se noi iniettiamo tossina tetanica sotto cute di un arto di un animale suscettibile al tetano, una certa quantità di questa tossina si ritrova nei tronchi nervosi dell'arto stesso, come è facile dimostrare inoculando un frammento di nervo sotto la pelle di un topolino bianco.

La tossina tetanica penetra nei tronchi nervosi per le sue terminazioni periferiche, giacchè il nervo sciatico di cavia, reciso all'inci-

sura ischiatica, separato cioè dal suo centro ganglionare, ma sempre in connessione coi muscoli inoculati con tossina tetanica, si addimostra sempre fortemente tossico per i topi; mentre lo sciatico, reciso a livello del cavo popliteo, ossia separato dai muscoli nei quali viene iniettata la tossina tetanica, o non determina nei topi fenomeni tetanici o i fenomeni sono lievissimi e ben presto scompaiono.

Da un altro gruppo di esperienze praticate iniettando la tossina tetanica nei muscoli del polpaccio delle cavie e dei conigli, a diversa distanza di tempo dalla recisione a livello della incisura ischiatica del relativo sciatico, io potei convincermi della importanza che l'integrità del cilindrasse ha nell'assorbimento e nel trasporto della tossina tetanica, in quanto che i nervi degenerati non si dimostrano tossici per i topi.

Vidi inoltre che iniettando tossina tetanica direttamente nel parenchima dei nervi, bastano piccolissime dosi di essa per determinare fenomeni tetanici gravi anche in animali i quali, come i conigli, sono relativamente poco sensibili all'azione della tossina tetanica. Queste stesse dosi di tossina inoculate in animali dello stesso peso sotto cute o in circolo non producono il più piccolo fenomeno tetanico. Questo fatto è a mio avviso uno dei migliori argomenti in favore della ipotesi del trasporto della tossina tetanica per la via nervosa.

Il periodo d'incubazione del tetano è accorciato per iniezione intranervosa di tossina tetanica.

Eseguii una serie di esperienze tenendo immersi, con uno speciale dispositivo, gli sciatici dell'animale vivente (cavie e conigli) nella tossina tetanica: queste ricerche io praticai sia col nervo sciatico integro, sia collo sciatico sezionato a diverso periodo di tempo.

Da questa serie di esperienze mi risultò più che mai evidente l'importanza della integrità del cilindrasse nell'assorbimento della tossina tetanica e nel suo trasporto ai centri nervosi.

In cani nei quali avevo discontinuato il midollo, potei vedere che, iniettando tossina tetanica negli sciatici si potevano circoscrivere gli effetti della tossina al segmento del midollo spinale in rapporto colla sede dell'innesto e si poteva impedire che la tossina tetanica si diffondesse nelle regioni superiori del midollo spinale.

Debbo però dichiarare che a questo reperto ho attribuito un valore relativo essendo gli animali sopravvissuti solo pochi giorni. Non posso escludere che nei giorni successivi le contratture si sarebbero potute manifestare anche nella parte anteriore del tronco e nel treno anteriore.

Osservai inoltre il fatto che nei muscoli completamente enervati per sezione dei corrispondenti tronchi nervosi non si verificano giammai fenomeni tetanici in seguito ad iniezione di tossina.

In cani e conigli praticai l'iniezione di tossina tetanica direttamente nello spessore del midollo spinale, e vidi che a questo modo si ha un notevolissimo accorciamento del periodo d'incubazione.

Inoltre il quadro del tetano è dei più gravi, e la morte sopravviene rapidamente.

Tacendo per amore di brevità di altre esperienze da me praticate sull'affinità della tossina tetanica per la sostanza dei nervi periferici, sullo spostamento di detta tossina nel cilindrasse, e sul rapporto di essa coi nervi sensitivi, dirò che a complemento delle mie ricerche io studiai anche le alterazioni prodotte dal veleno tetanico nelle cellule del sistema nervoso centrale, segnatamente del midollo spinale; e volli anche indagare se nel suo passaggio attraverso i nervi la tossina tetanica producesse in questi qualche alterazione. E senza intrattenermi delle lesioni riscontrate nelle cellule nervose che sono in massima parte quelle descritte dagli altri AA., dirò che rivolsi specialmente la mia attenzione allo studio dei nervi periferici, impiegando, fra gli altri, il metodo di *Mönckeberg* e *Bethe* per la colorazione delle fibrille cilindrassiali, collo scopo di vedere se la tossina tetanica durante il suo cammino lungo il cilindrasse stesso vi apportasse qualche alterazione. Però debbo dire subito che impiegando questo metodo (di non troppo facile riuscita) le neurofibrille dei nervi di animali tetanici in nulla mi apparvero differenti, sia per il loro aspetto, sia per la loro disposizione, sia per la loro tingibilità dalle fibrille dei nervi di animali normali.

Mi parve infine interessante di studiare il modo di comportarsi della così detta *tingibilità primaria* di *Bethe* dei nervi e delle cellule gangliari del midollo spinale di cavie e conigli inoculati con tossina tetanica. È noto che per tingibilità primaria s'intende, secondo *Bethe*, la proprietà dei tessuti nervosi di tingersi coi colori basici a fresco o dopo semplice disidratazione. Ora, in preparati di nervi periferici di animali tetanici, allestiti per questo studio notai un fatto che per la costanza con cui mi fu dato osservare, mi pare veramente degno di nota.

Mentre in molte fibre nervose di detti nervi il cilindrasse si tinge molto intensamente in bleu col bleu di toluidina come nei nervi normali, in altre esso si colora molto debolmente, in altre infine non si colora affatto. Notai insomma una grande differenza nel presentarsi della tingibilità primaria nelle diverse fibre di uno stesso nervo di animale tetanico. Per la qual cosa mi sembra che si possa con tutta verosimiglianza ritenere che questo fatto sia dipendente da alterazioni nella composizione chimica delle neurofibrille, alterazioni provocate dalla tossina tetanica nel suo trasporto lungo i nervi.

Se questo reperto da me ora riferito fosse ampiamente confermato da altri io credo che noi potremmo avere una conferma diretta di ciò, che per le altre ragioni da me sopraesposte mi pare non si possa revocare in dubbio, ossia dal trasporto della tossina tetanica ai centri nervosi per la via dei nervi.

Discussione.

MONTI, ricorda al dott. *Tiberti* che i cani sono molto resistenti alla tossina tetanica, e che, iniettati con piccole dosi ad un arto posteriore, presentano un tetano circoscritto all'arto iniettato. Se la dose è maggiore si ha tetano del treno posteriore. Questo fatto è una nuova prova della diffusione della tossina tetanica lungo le vie nervose: rende però guardinghi nell'interpretare i fatti descritti in seguito a sezione del midollo.

TIBERTI. Domando al prof. *Monti* se nei casi ai quali egli accennava l'inoculazione era fatta sottocute oppure nello spessore dei nervi. Essendomi nota la grande resistenza dei cani verso l'intossicazione tetanica, sono stato molto cauto nella interpretazione di ciò che in questi animali ho osservato dopo la discontinuazione del midollo spinale. Ho detto appunto che, essendo gli animali sopravvissuti solo pochi giorni, non potrei escludere in modo assoluto che nei giorni successivi si fossero potuti verificare fenomeni di tetano anche nel treno anteriore e nella parte anteriore del tronco.

Nel cane, appunto perchè poco sensibile al tetano, questo molte volte rimane localizzato. Ripeto che ai risultati di questi esperimenti d'inoculazione intranervea di tossina tetanica previa sezione del midollo spinale ho dato solo un valore relativo.

FOÀ. Non è solo nel cane (animale resistente) che si osserva l'irrigidimento di un arto, permanente e senza progressione ad altre parti, ma anche in animali recettivi è possibile osservare un primo periodo di irrigidimento locale.

La cavia per iniezione sottocutanea di tossina tetanica, dopo un certo periodo d'incubazione presenta solo l'irrigidimento dell'arto inoculato. È più tardi che si propaga l'infezione al tronco, così da dare l'idea che il veleno si propaghi a poco a poco relativamente a rilento lungo vie determinate, e che dalle belle ricerche di *Tiberti* e d'altri, sono assai verosimilmente le vie nervose.

La questione della sovraproduzione dei granuli interessa molto anche altri organi, ad esempio l'ipofisi. La presenza di molte granulazioni nelle cellule può significare tanto la sovraproduzione degli stati quanto il difetto di eliminazione degli stessi.

FRANCHETTI e MENINI. — Le alterazioni delle ghiandole salivari in alcune malattie infettive.

Riferisco i risultati di una prima serie di ricerche da me intraprese in collaborazione col dott. *Menini*, allo scopo di studiare le alterazioni delle ghiandole salivari nelle varie malattie infettive. La no-

stra attenzione si è rivolta specialmente alle ghiandole sottomascellari e sottolinguali, le cui lesioni sono meno note di quelle della parotide.

Abbiamo sottoposto all' esame istologico queste ghiandole in 7 casi di bambini morti per difterite, in 2 casi di tubercolosi diffusa e in 2 di tubercolosi polmonare pure di bambini, in 1 caso di peritonite purulenta, in 1 di sarcomatosi viscerale diffusa d' origine uterina, e in 1 di polmonite in individuo carcinomatoso.

Riassumo brevemente i resultati ottenuti, riferendomi alle ghiandole sottomascellari.

In tutti i casi di difterite, eccetto forse uno, abbiamo trovato lesioni, sebbene non molto estese. In uno solo vi è forte replezione vasale, negli altri prevale un aumento del connettivo interstiziale dei lobuli ghiandolari, il quale in qualche caso si presenta in parte colpito da metamorfosi ialina; è scomparso il grasso in esso normalmente contenuto.

Si mostrano molto ingranditi quelli accumuli di linfociti che anche normalmente si riscontrano nel connettivo interstiziale, talvolta si presentano in forma di veri focolai d' infiltrazione parvicellulare, localizzati a preferenza attorno ai dotti escretori della ghiandola; oppure assumono l' aspetto di follicoli linfatici.

A carico degli epiteli le alterazioni più gravi si riferiscono a quelli dei dotti escretori che spesso sono tumefatti, e nei condotti salivari hanno perduto la caratteristica striatura bacillare; spesso anche sono distaccati dalla membrana basale e riuniti in un cumulo nel lume del condotto.

Meno alterati sono gli epiteli secernenti dei tubuli mucosi e sierosi; talvolta però, e segnatamente quelli dei tubuli sierosi, sono rigonfi e mostrano una vacuolizzazione della parte basale, mentre nella parte centrale il protoplasma, contenente il nucleo, è uniformente colorito e granuloso come normalmente. In certi casi si giunge fino al distacco completo delle cellule dal suo punto d' impianto.

Quando vi sono le alterazioni delle ghiandole sottolinguali si presentano nelle stesse forme, ma sempre molto meno intense.

Nei casi di tubercolosi abbiamo trovato lesioni più gravi, in uno di essi le ghiandole salivari apparivano macroscopicamente, tumefatte ed arrossate nelle superfici di taglio.

Anche in questi casi sono rilevanti le alterazioni del tessuto interstiziale, che si presenta aumentato di volume e privo di grasso. I vasi, e molto più, i dotti escretori, sono circondati da abbondante connettivo, quasi sempre in metamorfosi ialina, e che manda sepimenti a dividere i lobuli ghiandolari.

Gli ammassi di cellule rotonde che infiltrano tale connettivo si presentano anche più straordinariamente ingrossati ed intorno ai dotti escretori si trovano veri focolai d' infiltrazione, che non si vedono in-

vece intorno ai vasi; nel mezzo a questi focolai, in un caso, (di tubercolosi polmonare) abbiamo trovato dei tubercoli tipici costituiti di cellule epitelioidi e linfoidi e talvolta con cellule giganti; un fatto che non ci sembra privo di importanza è che spesso il tubercolo presenta come una cavità o un lume il quale è tappezzato da un epitelio più o meno ben conservato simile a quello dei dotti escretori, tanto che appare evidente che il tubercolo abbia preso origine dalla parete di un condotto; in alcune di queste produzioni turbercolari abbiamo potuto anche mettere in evidenza i bacilli.

A carico dei vasi si nota qualche volta ispessimento e metamorfosi ialina della parete.

Gli epiteli dei condotti escretori sono quasi sempre distaccati dalla membrana basale, rigonfi, talvolta riuniti in un ammasso protoplasmatico ricco di nuclei, in parte anche sono in proliferazione.

Gli epiteli secernenti sono più estesamente alterati che nei casi di difterite; si presentano anche qui, rigonfi, vacuolizzati alla base, desquamati; ma di rado esiste una distruzione cellulare completa, nè tutte le parti della ghiandola sono tanto alterate.

Le ghiandole sottolinguali in questi casi presentano pure lesioni parenchimali e infiltrazioni parvicellulari; non mai però così estese come le sottomascellari; inoltre in esse non abbiamo mai trovato tubercoli.

Nel caso di polmonite non abbiamo riscontrato rilevanti alterazioni parenchimali, era notevole la replezione vasale.

Nel caso di sarcomatosi esistevano fatti degenerativi degli epiteli dei tubuli escretori e secernenti analoghi a quelli già descritti nella difterite e nella tubercolosi; cioè vacuolizzazione e distacco delle cellule.

Lesioni simili trovammo nel caso di peritonite, in cui esisteva anche una notevole infiltrazione parvicellulare specialmente intorno ai vasi.

Il numero dei casi da noi osservati finora non ci permette certamente di trarre delle conclusioni definitive, ma crediamo di poter affermare che specialmente nella difterite e nella tubercolosi le ghiandole sottomascellari e sottolinguali, anche se in vita non presentano alterazioni rilevabili, subiscono l'azione delle tossine circolanti nel sangue: e in qualche caso possono andar soggette a lesioni per infezione ascendente d'origine orale, come starebbero a dimostrare il reperto di focolai d'infiltrazione parvicellulare intorno ai dotti escretori a preferenza che intorno ai vasi; alterazioni dell'epitelio dei dotti medesimi. e infine il reperto di tubercoli sviluppati nella loro parete.

Con ulteriori ricerche sul cadavere e con esperimenti negli animali, ci proponiamo di studiare più ampiamente il modo di comportarsi delle ghiandule salivari nei vari processi morbosi e segnatamente in quelli infettivi.

Seduta antimeridiana del 27 Aprile.

Presidenza GUARNIERI.

Sono presenti i Soci: U. ARCANGELI, A. PEPERE, G. GUERRINI, A. DIONISI, G. GALEOTTI, P. GUIZZETTI, A. BONOME, P. FOÀ, V. SCAFFIDI, A. DONAGGIO, N. TIBERTI, A. FRANCHETTI, A. DI VESTEA, V. DE BONIS, A. CENTANNI, A. CESARIS DEMEL, A. MOTTA COCO, G. MARCHETTI, G. CAGNETTO, P. CHIARINI, S. SERENI, A. FALENI, G. LOTTI, S. PUSATERI, F. VANZETTI, U. PARODI, P. SISTO, A. MARRASSINI, M. JATTA, A. MONTI, M. SEGÀLE, R. LONGARI, L. VERNEY, G. DE PASCALIS, MORPURGO, R. GIANI, P. BOSSI, A. DONATI, U. LOMBROSO, E. RAVENNA, P. VIGLIANI, L. FIORI, E. GIORDANELLI, E. MARCHIAFAVA, A. BIGNAMI, A. NAZARI, A. CELLI, R. UGOLINI, G. FICHERA, A. DIONISI.

GUARNIERI dà lettura di un telegramma del prof. *Schrön*, di uno del prof. *Lustig* e di una lettera del prof. *Sirena* che si scusano di non potere intervenire.

CENI C. — Di alcuni caratteri biologici dei penicilli in rapporto colle stagioni e col ciclo annuale della pellagra.

Due anni or sono, pubblicando i primi risultati delle mie ricerche col dott. *Besta* sul valore etiologico dei penicilli nella pellagra, descrissi due varietà di questi ifomiceti dotate di proprietà tossiche diverse ed opposte, cioè la prima con tossici a carattere eccitante e convulsivante analoghi a quelli dell'*aspergillus fumigatus* e a quelli della varietà tossica di penicilli descritta dal *Di Pietro;* la seconda con tossici a carattere paralizzante e deprimente e analoghi a quelli di alcune altre specie di aspergilli per es. dell'*Asp. Niger* e dell'*Asp. Oehraceus.*

Ora vorrei qui riassumere in breve i risultati delle mie ulteriori ricerche su questo argomento, le quali vengono oggi a dimostrare chiaramente come le varie forme botaniche dei penicilli, analogamente a quanto dimostrai per gli aspergilli, dal punto di vista patogeno si debbano distinguere in due gruppi principali, corrispondenti a un di presso alle due forme patogene suddette; si debbono, cioè, dividere in penicilli a proprietà tossiche paralizzanti e deprimenti.

Finora ho studiato il potere di 61 campioni di Penicilli verdi isolati sia da farine infette, sia dall'atmosfera di ambienti antigienici e

abitati da pellagrosi, e di questi, che corrispondono nella massima parte ad altrettante varietà di *penicillum glaucum* botanicamente ben definite, 32 risultarono dotati di proprietà tossiche eccitanti e convulsivanti: mentre gli altri 29 campioni risultarono in parte dotati di proprietà tossiche nettamente paralizzanti e deprimenti e in parte pressochè innocui.

Non insisto oltre sull'importanza che vengono ad acquistare questi due gruppi di ifomiceti a proprietà tossiche diverse ed opposte nell'etiologia della pellagra, la quale appunto clinicamente si presenta ora con fenomeni di eccitamento psico-motorio (forme acute), ora invece con fenomeni depressivi (forme croniche). Voglio qui invece richiamare l'attenzione in modo speciale sul ciclo biologico annuale di questi parassiti e presisamente sulle fasi della loro attività tossica in rapporto colle fasi di esacerbazione e remissione che questa malattia presenta nelle varie stagioni dell'anno; possedendo ormai dati più che sufficienti per ammettere che anche questa specie di ifomiceti è regolata, come gli aspergilli, da una legge biologica comune al regno degli esseri a cui appartengono, cioè dei vegetali; regolati appunto da un alternarsi di periodi di vita attiva e di vita latente, ai quali nel caso attuale corrisponderebbe una produzione massima e minima dei tossici specifici per parte dei parassiti stessi.

Da ricerche eseguite metodicamente per un periodo di circa due anni è risultato infatti che le singole varietà di penicilli da me studiate non sempre si presentarono dotate dello stesso grado di tossicità, ma questa, specialmente in alcune determinate varietà, ha presentato costantemente delle modificazioni notevolissime a seconda delle stagioni dell'anno in cui i parassiti stessi erano fatti sviluppare. Pochissime sono state le varietà che presentarono in modo poco marcato questo fenomeno, mentre ne riscontrai parecchie altre in cui il fenomeno si esagera a tal punto che, a seconda del periodo dell'anno in cui il parassita viene studiato, appaiono o dotate delle proprietà tossiche più tipiche, oppure appaiono del tutto innocue.

Non di raro, infatti, varietà di penicilli che erano apparse perfettamente innocue al momento in cui erano state isolate, più tardi, dopo qualche mese, si presentarono provviste di proprietà tossiche tipiche; come viceversa altre varietà che erano prima apparse patogene, pochi mesi dopo apparvero innocue. Fu però sempre nelle ricerche eseguite su campioni fatti sviluppare nella primavera ed estate, non che nell'autunno, che questi penicilli presentarono al massimo grado le loro proprietà tossiche; mentre fu sempre in determinati periodi dell'inverno che si è constatato il minimo grado della loro tossicità.

Alcune varietà di questi penicilli che potei studiare metodicamente per un periodo di circa due anni presentarono un alternarsi di fasi di attività tossica massima così nettamente in rapporto colle stagioni del-

l'anno, da togliere ormai ogni dubbio su questa legge che regola il ciclo biologico di questi parassiti vegetali.

Questo alternarsi di fasi di attività tossica massima e minima, facilmente dimostrabili in parassiti lasciati crescere a temperatura ambiente tanto nella stagione calda favorevole al loro sviluppo, quanto nella stagione fredda di solito invece sfavorevole, si può dimostrare, per alcune varietà almeno, anche facendo sviluppare i germi, durante le stagioni fredde, a una temperatura costante di 16-18°, che rappresenterebbe, per la massima parte dei penicilli, l'*optimum* pel loro sviluppo.

Anche messe in queste condizioni di temperatura favorevole, alcune varietà che apparvero nettamente tossiche durante la stagione calda, invece durante l'inverno apparvero ancora o affatto innocue o dotate di proprietà tossiche in minimo grado.

Non tutte le varietà penicillari da me studiate presentarono questo fenomeno così nettamente dimostrabile; giacchè, ripeto, esistono anche varietà il di cui potere tossico, specialmente se queste durante l'inverno vengono fatte sviluppare a una temperatura che corrisponda al loro *optimum*, presenta delle oscillazioni assai meno accentuate delle prime; come esistono persino alcune varietà, sebbene assai rare, che nell'inverno, se coltivate alla stufa, possono dare dei tossici a un di presso dello stesso grado che nella stagione calda.

Dalle mie più recenti ricerche risulta poi ancora che non solo il potere tossico di questi parassiti cambia di grado a seconda delle stagioni dell'anno; ma che, in alcune varietà almeno, si osserva col cambiar delle stagioni un cambiamento nei caratteri del tossico stesso.

Dei penicilli che durante tutta l'estate e l'autunno 1904 si presentarono dotati di proprietà tossiche a carattere eccitante e convulsivante tipico, invece durante l'inverno successivo si presentarono dotate di proprietà tossiche opposte, cioè di proprietà a carattere paralizzante e deprimente. La produzione del tossico deprimente in questo caso è sempre apparsa piuttosto scarsa e occorse di solito per uccidere un animale una quantità di tossico doppia o tripla di quella che occorreva col tossico tetanizzante. Su questi cambiamenti che avvengono nei caratteri del tossico, mi riservo a ogni modo di continuare le mie ricerche prima di trarre delle deduzioni d'indole generale, non avendo ancora potuto stabilire se si tratti di un fenomeno transitorio, oppure di un fenomeno in rapporto con un semplice stato di attenuazione del germe.

Ho cercato infine di stabilire se contemporaneamente a questo alternarsi di fasi di attività tossica massima e minima avvenissero altre modificazioni apprezzabili nei varii caratteri botanici di questi ifomiceti, e a tale riguardo credo di poter fin d'ora affermare che, mentre i caratteri morfologici di questi parassiti rimangono sempre pressochè invariati durante tutto il loro ciclo biologico annuale, invece presentano

delle modificazioni di alcuni loro caratteri fisiologici, le quali meritano certo la nostra considerazione, specialmente perchè corrispondono alle suddette fasi di attività tossica massima e minima.

Voglio qui dire per ora di alcune modificazioni che avvengono nella proprietà che hanno alcuni di questi penicilli di elaborare dei prodotti fenolici, non che delle modificazioni che avvengono nel colore tipico del feltro e della superficie inferiore della patina stessa, e che botanicamente costituisce un carattere assai importante di ogni singola varietà.

La proprietà di elaborare dei prodotti fenolici, sopra 61 campioni da noi studiati, fu riscontrata in 27; in tutti gli altri non fu mai riscontrata questa proprietà in nessuna epoca dell'anno.

Di questi 27 penicilli fenolici, 25 appartengono alle varietà tetaniche, e due soli appartengano alle varietà deprimenti. Le varietà tetaniche da me studiate e che non diedero mai traccia della reazione fenolica, sono quindi solo 7; mentre questo reperto negativo si è avuto assai di frequente nelle varietà deprimenti, giacchè soltanto due di queste ultime, ripeto, presentarono la tipica reazione fenolica. Se questa reazione costituisce un carattere molto frequente nelle varietà tetaniche e raro nelle varietà deprimenti, non può però ritenersi in rapporto diretto coi principii pellagrogeni, perchè non costante; così che possono aversi penicilli dotati di proprietà tossiche tipiche sia tetaniche, sia deprimenti, senza che mai presentino la minima traccia della reazione fenolica.

La reazione fenolica ha quindi anche pei penicilli un valore secondario, sebbene, quando esiste essa può acquistare un'importanza considerevole specialmente pel fatto ch'essa pure subisce delle notevoli modificazioni a seconda delle fasi del ciclo biologico annuale del parassita; molto più che queste coincidono il più delle volte colle modificazioni che avvengono nel potere patogeno del parassita stesso.

Queste modificazioni che avvengono nella suddetta proprietà chimica in rapporto col potere patogeno del germe, le ho potute seguire ripetutamente in varie forme di penicilli botanici e in generale posso dire che alla fase di maggiore attività tossica corrisponde una produzione massima di principii fenolici; mentre alla fase di attività tossica minima corrisponde una minore produzione di questi principii fenolici.

In un prossimo lavoro completo, in cui mi propongo di descrivere a lungo questi fenomeni in tutti i loro particolari, vedremo come le modificazioni di questa proprietà chimica non siano però sempre in rapporto col grado delle modificazioni che avvengono nel potere patogeno del germe stesso, avendo non di raro osservato delle varietà che conservarono inalterata la loro attività tossica, mentre avevano perso o quasi la proprietà di elaborare dei prodotti fenolici.

Più costanti e più appariscenti sono invece le modificazioni che

avvengono nel colore tipico delle singole varietà dei penicilli verdi, sia nel feltro, sia nella superficie inferiore della patina, durante il loro ciclo biologico annuale, quando anche si mantengono invariate le condizioni del materiale di coltura, che per noi è sempre stato il liquido *Raulin*.

Di solito ho osservato che anzitutto il feltro di una patina cresciuta durante la fase di attività tossica minima del parassita perde quella tipica tonalità dei colori che costituiscono uno dei caratteri botanici più importanti nella classificazione di questi ifomiceti, così detti, verdi. I colori perdono la loro naturale vivacità, diventano più sbiaditi, più uniformi e finiscono che i diversi tipi si confondono dandovi un colore di un fondo unico nelle diverse varietà penicillari. Solo nelle varietà che anche nella stagione invernale sono capaci di produrre dei tossici, specialmente se coltivate in condizioni di temperatura favorevole, queste modificazioni del colore del feltro sono nulle o minime; mentre in altre varietà tossiche, specialmente in quelle che in alcuni periodi dell'inverno finisce per divenire del tutto innocue, queste modificazioni da stagione a stagione sono così accentuate da renderle irriconoscibili. In questi casi durante l'inverno il feltro prende un aspetto più lanuginoso del solito e assume in tutto o in parte un colore verde biancastro omogeneo.

La superficie inferiore della patina cresciuta nel liquido *Raulin*, cambia pure di colore, come dissi, a seconda delle fasi di attività tossica massima o minima del parassita, e questa superficie al contrario di ciò che avviene del feltro, durante i periodi di minima attività tossica, assume tinte assai più cariche del solito, perdendo in qualche caso anche persino il tono del colore che le è tipico.

Conservo, per es., una varietà di penicillum glaucum a proprietà tossiche paralizzanti e deprimenti che durante il periodo di attività tossica massima presenta la superficie inferiore della patina di color leggermente giallo-arancio; mentre nell'inverno, durante il quale era risultata pressochè affatto priva di principii tossici, la superficie inferiore della patina ha assunto un color giallo-cera oscuro tutto speciale. Così conservo una varietà a principii tossici tetanici la quale nel momento di massima attività patogena ha presentato, e questo per 2 anni di fila, la superficie inferiore della patina lievemente di color verde-giallo; mentre nell'inverno, durante il quale apparve appunto pressochè innocua, il colore della superficie inferiore della patina è andato gradatamente sempre più diventando oscuro e rossiccio fino ad assumere l'aspetto della feccia di vino.

Trarre quelle deduzioni d'indole generale dai singoli fenomeni che caratterizzano le varie fasi del ciclo biologico dei penicilli, non è per ora possibile. Mi limito perciò qui a richiamare l'attenzione sul complesso dei fatti qui esposti, sia per l'importanza che essi vengono a

dare alla natura patogena di questi parassiti vegetali, sia per l'importanza ch'essi vengono a dare ai medesimi nell'etiologia della pellagra; risultando così una volta ancora che i Penicilli, come gli Aspergilli, pei loro caratteri biologici e per le loro proprietà patogene, ci rendono ora ragione non solo delle diverse forme morbose di questa malattia, ma bensì anche delle fasi di esacerbazione e di remissione che sono proprie del suo decorso ciclico annuale.

Discussione.

SEGALE. Riferendosi al fatto osservato dal *Ceni* « esistere un rapporto fra temperatura e sviluppo di metilarsine nei penicilli » riferisce che in un campione di penicillo brevicaule da lui usato per la ricerca dell'arsenico nei tessuti normali i limiti di temperatura entro cui avviene la reazione sono assai ampi, ed è relativamente facile educare una varietà di penicillo ad un optimum di azione a temperature diverse dalle solite cui agiscono.

CENI risponde che non intende trarre dalle conclusioni generali, osservandosi nelle diverse varietà di ifomiceti delle notevoli modificazioni e perciò intende solo esporre dei fatti senza trarre delle conclusioni speciali alle singole specie.

DI VESTEA. Chiede di sapere se la differente quantità di veleno riscontrato ne'penicilli di cultura invernale, all'ambiente o nel termostato, non coesista con qualche modificazione nel processo di sporificazione, tanto più per aver inteso dall'O. accentuare il particolare di fatto, che queste culture poco velenose si presentano di un colorito a sua volta di tono diminuito.

CENI risponde dicendo che assai probabilmente si tratta di una legge comune al regno degli esseri a cui questi ifomisceti appartengono, cioè alla legge che regola i vegetali e che è caratterizzata da fasi di vita latente e di vita attiva, colle quali appunto questi esseri se coltivati anche artificialmente non arrivano mai a presentare dei caratteri costanti. I caratteri tipici dei vegetali durante l'inverno non si arriva mai infatti a ottenerli, come per es. del tossico del ricino.

In quanto alla sporificazione l'A. non crede che possa essere in rapporto colle oscillazioni del potere patogeno, giacchè il tossico è elaborato dall'ifo e non dalla spora.

DE BONIS V. — Ricerche sulla secrezione di urine ipotoniche in reni normali ed alterati.

Scopo di tali ricerche è stato quello di poter determinare il meccanismo con cui talvolta, sia in casi fisiologici che in casi patologici. si produce orina ipotonica rispetto al sangue, fatto che ha molto in-

teresse poichè, oltre a poter far meglio conoscere e distinguere certe alterazioni renali, si riconnette ad una questione fondamentale di fisiologia, alla questione cioè della diversa parte da assegnare ai glomeruli e agli epiteli, nel complesso fenomeno della secrezione dell'urina.

Il *De Bonis* ha dapprima cercato il modo più pratico come poter ottenere nei cani, sui quali egli ha sperimentato, urine ipotoniche; indi il modo di mettere in evidenza la funzione glomerulare distruggendo od alterando gli elementi epiteliali dei canalicoli. A tal fine in questa prima serie di ricerche si è servito del metodo di *Bottazzi* che consiste nell' iniettare nell' uretere, molto in vicinanza della pelvi renale, soluzioni di fluoruro di sodio, la cui capacità di abolire l' attività funzionale di ogni specie di cellule è nota. Tale alterazione si limita, nel rene, alle cellule dei tubuli, rimanendo i glomeruli integri. Delle urine raccolte dal rene normale e dal rene alterato, in diverse ore, veniva determinata la quantità e la concentrazione molecolare.

Il *De Bonis* presenta un quadro nel quale sono esposte graficamente le cifre da lui ottenute, compresa quella della concentrazione molecolare del sangue.

Da tali ricerche l' A. conclude:

1° Che si può facilmente ottenere dai cani la ipotonia delle orine, privandoli del cloruro di sodio e costringendoli a bere molta acqua. In queste condizioni la eliminazione del cloruro di sodio si fa sempre minore e le orine ognora più diluite.

2° L' urina proveniente dal rene di cui erano stati alterati i canalicoli, mentre i glomeruli erano rimasti intatti, ha sempre mostrato un valore crioscopico più basso di quello del sangue e più basso ancora di quello dell' orina del rene normale, ed una velocità di secrezione maggiore di quella del rene normale.

Per tali risultati bisogna dunque concludere che dal glomerulo filtra o acqua pura ovvero una soluzione assai diluita rispetto al sangue. Non si può quindi ammettere la ipotesi del riassorbimento dei sali mentre l' urina percorre i tubuli, poichè sarebbe illogico pensare che tale funzione si accentuasse e divenisse più intensa nel rene di cui gli epiteli erano stati alterati mediante il fluoruro di sodio. È inoltre da notarsi che nei reni così alterati la ipotonia è tanto maggiore quanto maggiore è la velocità di secrezione e quindi si verrebbe all' assurdo che tale supposta funzione di riassorbimento sarebbe più intensa ed efficace nei canalicoli alterati e quando l' orina scorresse in questi con maggiore velocità.

Resta però ancora a decidere un' altra questione, se cioè il glomerulo sia già di per sè un organo di regolazione della pressione osmotica del sangue e gli epiteli canalicolari, che secondo alcuni sono gli unici a disimpegnare questa funzione, non facciano altro che coa-

diuvare l' azione di quest' organo vascolare. L' A. ha già iniziati esperimenti vôlti alla soluzione di tale difficile problema.

GUERRINI G. — Sulla funzione dei muscoli degenerati.

L' A. ha studiato la funzione dei muscoli in vari stadi di degenerazione grassa, tanto in rapporto con la fisiopatologia che in rapporto col meccanismo intrinseco della contrazione.

Ha sperimentato su rane esculente, in diverse epoche dell' anno, provocando la degenerazione per istillazione nel sacco dorsale di soluzioni di Ph. in olio di mandorle.

Ha sperimentato sul muscolo gastrocnemio, usando per stimolo l' eccitamento elettrico e una leva isotonica normale. Usò stimolazione diretta e indiretta. E studiò il tetano, la fatica, la soglia dell' eccitazione latente e la scala.

L' A. ha rilevato alterazioni della eccitabilità e della conduttività del muscolo che si rivelano con una differente e saltuaria risposta a stimoli elettrici similari, con la mancata sommazione di stimoli ravvicinati ; col fatto che il tetano non è subito massimale ; con l' allungamento del tempo di eccitazione latente. Esistono cioè, secondo la nomenclatura dell' *Engelmann*, modificazioni nelle proprietà dromotrope e badmotrope.

Ma anche le proprietà inotrope, cioè quelle inerenti alla capacità di contrazione del muscolo, presentano profonde alterazioni. Il muscolo in degenerazione grassa è, infatti, capace di un lavoro meccanico di gran lunga inferiore a quello di cui è capace un muscolo normale.

Un' altro fatto rilevato dall' A. è la grande facilità onde il muscolo degenerato entra in uno stato di contrattura. Il muscolo in contrattura non perde, tuttavia, la propria eccitabilità. Esso risponde, anche se con scosse minime, ad ogni singola stimolazione.

Questo si accorda, secondo l'A., con le vedute più recenti sul meccanismo della contrazione. Queste, ammettono, come è noto, un comportamento funzionale diverso tra fibrille e sarcoplasma. Quelle determinerebbero le contrazioni rapide, questo, invece, determinerebbe il tono.

Onde si potrebbe supporre che nei muscoli degenerati la funzionalità delle fibrille sia alterata più che non quella del sarcoplasma cosicchè le proprietà tonotrope di questo resterebbero preponderanti.

FOÀ P. — Dell' azione di alcuni sieri citotossici sugli organi ematopoietici.

L' A. ha continuato le ricerche di cui diede una notizia preventiva al Congresso della Società di Patologia che si tenne a Firenze l' Ottobre del 1903.

Egli ha prodotto nei *conigli*, nelle *cavie*, nelle *oche*, nei *polli* e nelle *anitre* dei sieri presupposti tossici per i globuli rossi, per le ghiandole linfatiche, per il midollo e per la milza del coniglio.

L' esame dell' azione che i sieri normali dei predetti animali esercita sugli organi ematopoietici e sopratutto sul midollo delle ossa ha dato il risultato che quasi tutti agiscono in un modo analogo che non è punto indifferente per l' animale operato: scarsi o distrutti gli eritroblasti, scarsi gli elementi incolori di tutte le varietà, discreto numero di nuclei liberi di megacariociti, infiltrazione gelatinosa dello stroma con ampia e congesta rete vascolare, e discreta distruzione di globuli rossi entro le grosse vene dell' organo.

Il siero di oca reso molto emolittico per il coniglio con iniezioni ripetute di sangue defibrinato dello stesso animale produce nel midollo delle ossa una vivacissima eritropoesi, che si accompagna a un grande numero di mielociti e a un discreto numero di mononucleati basofili; molti nuclei di megacariociti liberi e abbondante raccolta di detriti di globuli rossi e di un fine precipitato granuloso nelle vene dell' organo. In altri casi era meno intensa l' eritropoesi: abbondantissimi i polimorfi; attivissima la fagocitosi nei megacariociti e trasporto embolico di questi nel polmone.

Il siero di pollo reso molto emolitico colle iniezioni di sangue di coniglio produsse nel midollo delle ossa la quasi totale scomparsa degli eritroblasti e la formazione di un' enorme quantità di leucociti polimorfi in cui era molto evidente la presenza di centrosomi. In altri casi si verificava altresì un' attiva fagocitosi megacariocitica.

Il siero d' anitra preparato come quello degli animali suddetti, ha dato una grande eritropoiesi, ma sopratutto abbondanza di mielociti e di mononucleati. I megacariociti erano numerosi, grossi, con zolle di protoplasma basofilo disposte concentricamente intorno al nucleo. Il siero di coniglio emolitico ha dato un reperto uguale.

Il siero di coniglio linfotossico ha dato risultati non omogenei. Ora si ebbe una moltiplicazione di elementi nei centri germinali dei follicoli corticali; ora piuttosto un movimento abbondante dei linfociti grossi nei seni linfatici; ora nessuna variazione apprezzabile nei gangli linfatici.

Il midollo o rimase indifferente, o prese il più delle volte il tipo di midollo gelatinoso con scarsità di tutti gli elementi. Il siero d'anitra linfotossico è fortemente emolitico e gli effetti che produce sul midollo sono pressochè identici a quelli del siero d' anitra preparato con globuli rossi di coniglio.

Altri sieri linfotossici sono tuttora in preparazione.

Il siero di coniglio leucotossico presenta uno sviluppo notevole di mononucleati basofili e di mielociti; esso è inoltre abbondantemente

eritropoietico. Congestissimi i vasi, si trovano spesso intorno ad essi delle aree emorragiche.

Il siero di un' oca leucotossico diede in molti conigli la trasformazione gelatinosa avanzata del midollo. Il siero d'anitra leucotossico si comportava a un dipresso come il linfotossico e come l' emolitico. È curioso che dai sieri leucotossici si ottiene molta attività dei grossi linfociti nei seni delle ghiandole linfatiche, il che non si ottiene che di raro coi sieri linfotossici. Il siero di pollo è tutt' ora in preparazione. I primi risultati ottenuti dall' autore finora colla produzione di siero splenotossico nella cavia per il coniglio, riguardano una abbondante eritropoesi e più ancora una grande produzione di mielociti nel midollo delle ossa, e di grandi cellule mononucleate basofili attorno ai follicoli linfatici piccoli della milza ; anche questi esperimenti sono tuttora in corso.

Molti esperimenti fatti nell' idea di preparare dei sieri tossici per le capsule surrenali nei conigli, nelle cavie e nelle anitre hanno dato sempre risultati assolutamente negativi, come negativa fu l' azione in virtù dei sieri in discorso su frammenti di capsula.

Sarebbe intempestivo il trarre da tutte le esperienze enumerate, che furono assai numerose e che esigono un tempo assai lungo, delle conclusioni definitive.

Per ora converrà osservare che non è punto indifferente per ottenere siero leucotossico l' impiegare o il midollo delle ossa o le ghiandole linfatiche. Queste nel coniglio se prese dall' animale della stessa specie e introdotte nella cavia, non esercitano azione sul midollo delle ossa, e lo rendono gelatinoso ; sui gangli linfatici poi ha un' azione incostante e anche nessuna azione. Invece il midollo delle ossa oltre a stimolare assai l' eritropoesi, eccita molto la formazione di mielociti e di elementi basofili nel midollo. Nell' unica oca fin qui adoperata per la produzione di siero col midollo di coniglio si produsse un siero così tossico da rendere gelatinoso gravemente il midollo dell' animale iniettato.

È interessante chee nell' anitra l'azione delle ghiandole linfatiche e del midollo fu identica a quella del sangue producendo sempre un midollo eritropoietico e leucopoietico abbondante. In tutti gli esperimenti si produce una più o meno grave iperleucocitosi, e questa talvolta è così pronunciata da sovrapporre i suoi effetti sul midollo, a quelli stessi della emolisi e della leucolisi, onde si ha prevalenza di leucociti, fagocitismo e trasporto embolico di megacariociti.

Le esperienze continuano lentamente secondo la esigenza del tema, e solo alla fine di esse si potranno aggiungere altre conclusioni definitive.

PEPERE A. — Il nucleinato di sodio *a* nella pratica batteriologica.

Un primo e credo unico tentativo d'introduzione del nucleinato di sodio *a* nella pratica batteriologica si deve a *Plenge*, ma incompleto e incerto per ciò che riguarda i microrganismi patogeni: egli partendo da alcune ricerche di *Araki* sulla decomposizione enzimatica dell'a. nucleinico e dal fatto da questi dimostrato che la tripsina, l'eripsina e gli enzimi contenuti negli estratti degli organi (timo, milza, fegato), sono in grado di trasformare l'a. nucleinico dalla forma *a* in quella *b* e di decomporlo in grado maggiore o minore, si propose di continuare lo studio della questione adoperando l'a. nucleinico *a* gelatinizzante come sustrato per i microrganismi, esaminando se questi erano in grado di liquefarlo come facevano della gelatina.

Secondo *Plenge* il nucleinato di sodio disciolto a caldo nell'acqua distillata (5 °/₀), o in acqua e sal di cucina o in brodo di carne (2,5 °/₀) si solidifica a formare una gelatina consistente, che costituisce un buon mezzo nutritizio solido pei batteri. Egli conclude che diversi microrganismi fondono il nucleinato di sodio *a*, ma con particolarità diverse: lo fonderebbero anzitutto allo stesso modo che fondono la gelatina ordinaria il vibrione luminoso dell'Elba, il prodigioso, il *Finkler* e *Prior*, il carbonchio, lo stafilococco citreo — altri microrganismi fonderebbero energicamente la gelatina, lentamente il nucleinato (b. subtilis) — altri nessuno dei due (fluorescens, proteus mirabilis, mughetto) — infine alcuni che non fondono la gelatina comune al 5 °/₀ liquefanno il nucleinato di sodio; così il b. tiphi hominis e il b. coli comune. Anzi il *Plenge* dal diverso tempo che queste due specie batteriche misero nella fluidificazione del mezzo, detrae, sebbene con qualche restrizione per la scarsezza delle sue prove, un buon indice che, fra i tanti, potrebbe eventualmente soccorrere la diagnosi differenziale: difatti egli osservò che due tipi di tifo di diversa provenienza fusero il nucleinato di sodio *a* più rapidamente che non un tipo di coli, così a temperatura dell'ambiente come al termostato.

Io ho voluto, ripetendo e allargando queste ricerche, stabilire di quale utilità vera e generale possa tornare questo mezzo e quali vantaggi se ne potevano dedurre oltre che per la pratica batteriologica. Premetto che ho sempre preferito preparare da me il nucleinato di sodio *a*, ricavandolo dal timo secondo il processo di *A. Neumann:* è certamente meno comodo, giacchè il processo di estrazione è un po' lungo e molto delicato, ma si è sicuri però di evitare i risultati poco precisi che si ottengono col nucleinato in commercio, specialmente in riguardo al grado di solidità e di trasparenza del sustrato.

Era mio speciale intendimento studiare le modificazioni morfologiche e biologiche dei batterii così coltivati, giacchè fin dalle prime

prove mi ero accorto che il sustrato nutritizio impartiva ad alcuni microrganismi delle modificazioni interessanti ad essere rilevate: ma non è di ciò che mi occupo per ora in questa comunicazione. Degno di maggiore attenzione intanto mi pareva, e certo di utilità più immediata, il reciproco rapporto vegetativo e fondente in tale mezzo nutritizio del b. coli e del b. del tifo. Dirò subito che la prova fatta in brodo di carne-nucleinato di sodio secondo *Plenge*, è completamente fallita. Fra 13 tipi diversi di coli e 9 di tifo coltivati su gelatina al nucleinato in brodo di carne nella proporzione prima del 2,5 °/₀ poi del 3 °/₀ io non ho avuto risultati tali da poter stabilire una diversità fluidificante ben manifesta e spiccata fra i primi ed i secondi, tale da costituire un criterio certo differenziale. In sostanza esistono differenze tali nel potere fluidificante fra i diversi tipi di una stessa specie da rendere impossibile un confronto anche approssimativo: mentre alcuni coli fondono il mezzo con grande lentezza (36-60 ore al termostato), altri all'opposto presentano una fusione precoce e rapida (12-16 ore), nè più nè meno di come si comportavano rispettivamente i varii campioni di tifo. La sola differenza, ma di valore relativo, è l'abbondante produzione di gas nei primi, che manca sempre nei secondi.

Un comportamento tutt'affatto diverso però io ho ottenuto sciogliendo il nucleinato di sodio *a* (3-4 °/₀) a caldo in brodo di fegato (*Cesaris Demel*). Si ottiene così una gelatina più o meno bruna, perfettamente trasparente che resiste ottimamente alla temperatura del termostato e che costituisce un eccellente sustrato nutritivo pei microrganismi in genere. Le stesse culture di b. coli che fondevano più o meno rapidamente la gelatina-carne al nucleinato di sodio in modo più o meno rapido, fondono presso a poco con le stesse modalità la gelatina-fegato con differenze poco apprezzabili. Al contrario tutti i tipi di b. di *Eberth* che presentavano fusione del nucleinato di Na in brodo di carne, pur sviluppandosi rigogliosamente in superficie e lungo la linea d'infissione della gelatina-fegato lasciano assolutamente solido questo mezzo nutritizio. Ho lasciato culture di tifo cosiffatte per più settimane al termostato e a temperatura ambiente, senza che la solidità del sustrato risentisse alcuna modificazione, oltre quella, s'intende, in relazione al prosciugamento e al disseccamento del mezzo. Questo fatto costante, più volte ripetuto, io non esito a dichiararlo un criterio di sicuro valore differenziale fra queste due specie bacillari e che può avere, con certe cautele nella preparazione del nucleinato di Na e nella sterilizzazione del mezzo, una decisa applicazione nella pratica.

Dirò incidentalmente come di questo mio mezzo mi sia servito con ottimo risultato nell'accertamento della diagnosi di b. tifico col controllo di altri mezzi di più sperimentato uso e di più nota fiducia in diversi casi e ultimamente per riprova di ciò che in questi ultimi giorni ha creduto di sostenere il *Dr. Goggia* in opposizione a note osservazioni

di scrupolosi e valenti cultori di batteriologia; e cioè che i ripetuti passaggi negli animali di laboratorio non hanno valore riguardo all' esaltamento e alla specificità del b. di *Eberth*, giacchè il b. coli assai presto lo sostituirebbe nell'essudato peritoneale; il presunto esaltamento di virulenza attraverso gli animali, in altri termini, non apparterrebbe più al b. del tifo ma al b. coli. Senza entrare in disquisizioni sistematiche, nè in dettagli di tecnica, ora fuori di luogo, dirò che la strana affermazione del *Dr. Goggia*, che suonerebbe come critica a quanti con conosciuta competenza hanno lavorato sull'argomento, è del tutto errata: non soltanto non aspettando che la cavia sia in periodo agonico o morta, e (come è buono e comune precetto) uccidendo l'animale in apparenti buone condizioni dopo diverse ore dalla inoculazione, ma ancora dopo diverse ore dalla morte, io non sono riuscito ad ottenere la voluta sostituzione del coli al tifo; questo è restato sempre tifo con tutti i suoi caratteri biologici più spiccati, quando, s'intende, da una vera cultura di tifo s'erano prese le mosse.

Ho tentato già, con lo stesso mezzo nutrizio, alcune culture di anaerobii ma con risultati finora un po' incerti.

Partendo dal fatto ripetutamente dimostrato (*Hankin, Christmas, Bitter, Vaughan*) che certi elementi del nucleo, e proprio le nucleine, hanno azioni battericide, come lo hanno anche gli estratti di alcuni organi molto ricchi in elementi cellulari, e specialmente del timo (*Brieger, Kitasato, Wassermann*), appare strano *a priori* che la gelatina al nucleinato di Na rappresenti all'opposto un ottimo sustrato nutritizio pei microrganismi: e tanto più in quanto è stato dimostrata da *Kössel* la spiccata azione battericida dell'acido nucleinico del timo di vitello, forse in rapporto, secondo lo stesso *Kössel*, con le proprietà coagulanti dell'albumina di cui lo stesso acido è dotato. Che il sale sodico dell'acido nucleinico si comporti così diversamente rispetto allo sviluppo dei batterii, è probabilmente dipendente dal fatto che l'acido non dispiega azione battericida fino a quando la soluzione o il sustrato solido rimangono alcalini per la presenza di alcali fissi (*Plenge*).

È verosimile che la fusione del nucleinato per opera dei microrganismi, sia, come la fusione della gelatina comune, l'effetto di un'azione enzimatica: ma in presenza di batterii che pur non fondendo la gelatina ordinaria fondono il nucleinato di Na, bisogna dedurre che essi producano enzimi speciali capaci di attaccare questo sciogliendolo, mentre lasciano inalterata la gelatina. E la produzione di questo enzima speciale deve essere parecchio estesa, giacchè la posseggono secondo le mie ricerche, oltre il tifo e il coli ancora il pneumococco, il micrococco melitensis, l'itterode, il pneumobacillo di *Friedländer*, il b. della peste bubbonica, della tubercolosi umana, bovina ed aviaria (sebbene in grado un po' vario), della difterite, il proteo mirabile. Ne mancherebbe affatto il tetragono, mentre lo produrrebbero insieme a quello fondente la gelatina

comune il colera, il *Finkler* e *Prior,* il carbonchio, il piocianeo, gli stafilococchi, il proteo volgare, il prodigioso.

Più complesso è forse ricercare le ragioni intime del perchè una stessa cultura si comporti diversamente rispetto al nucleinato *a* secondo che questo gelatinizzi un brodo di carne o un brodo di fegato. Questo fatto che è caratteristico come ho già detto pel b. del tifo si ripete in altre specie batteriche e in modo vario, cosicchè mentre alcuni (come il tifo) fluidificano la gelatina carne-nucleinata sodico e lasciano solida la gelatina-fegato, o almeno la fluidificano con estrema lentezza (itterode, difterite, alcune specie di stafilococchi, proteo mirabile, peste) al contrario il tetragono che non ha azione liquefacente sulla prima finisce dopo un tempo ordinariamente assai lungo col fluidificare la seconda. L'aggiunta di glucosio alla gelatina-carne-nucleinato di Na, non modifica il comportamento del tifo e degli altri microrganismi in questo mezzo coltivati.

Esclusa l'ipotesi che questa diversità di comportamento nei due mezzi nutrizii possa essere in relazione ad un arresto o ad un difficoltato potere vegetativo dei microrganismi sulla gelatina-fegato-nucleinata di Na, bisogna pensare che la produzione dell'enzima specifico fondente il nucleinato sodico possa, o non, aversi e in grado maggiore o minore, a seconda che varii il mezzo nutritizio in cui esso viene disciolto.

Concludendo, i sustrati nutritivi solidi al nucleinato di Na *a* in brodo di fegato mentre ci danno un ottimo mezzo diagnostico differenziale fra specie batteriche difficilmente differenziabili (b. del tifo-b. coli), potrà forse contribuire a migliorare le conoscenze sulla biologia e sulla patologia di alcuni microrganismi, che riuniti oggi in una sola specie sotto criterii di pura morfologia si dimostrano tuttavia ben diversi nelle loro manifestazioni morbose.

PEPERE A. — Eclampsia gravidica e insufficienza paratiroidea (con dimostrazione di preparati).

La teoria dell' insufficienza funzionale paratiroidea passa per opera dello stesso *Vassale* che la enunciò, dal terreno sperimentale di laboratorio in quello pratico, clinico, con risultati che sembrano molto promettenti per la paratireoantitossina.

Occupandomi da tempo con ricerche istologiche e sperimentali, che ora continuo con lo studente *V. SAVIOZZI*, delle alterazioni che le glandule paratiroidi presentano in molteplici condizioni morbose, ci si dà l'opportunità di rispondere pei primi all'invito che il *Vassale* rivolge agli anatomo-patologi, di portare la loro attenzione sullo stato delle paratiroidi nei cadaveri di donne che soffersero di eclampsia della gravidanza, per stabilire se si abbiano in quei casi anomalie per difetto di una o due glanduline o se esse mostrino lesioni apprezzabili.

Dalle nostre numerose osservazioni noi ne scegliamo quattro che entrano in questo ordine di indagini: in tre esistono anomalie per difetto di due paratiroidi (donne di 20-22-27 anni, una primipara, due pluripare), nell'altra gravi lesioni distruttive di una delle glandole (donna di 30 anni, pluripara). In due dei tre primi casi una delle due paratiroidi esistenti era un po' più grossa del normale e globosa. All'esame istologico non si trovano complessivamente nel 1°, 2° e 3° caso modificazioni ben marcate: la disposizione strutturale della glandola come di solito ora può riportarsi al 1° tipo di *Kohn*, ora a quello reticolato, o anche al lobulare, con più o meno marcata tendenza a formazione di tubuli senza distinzione non solo da caso a caso, ma in una stessa glandula, con prevalenza ora dell'una ora dell'altra disposizione; il tessuto interposto alle lobulazioni è come di solito adiposo: si ritrova ancora qua e là, come di frequente, qualche follicolo con sostanza colloide: le modificazioni riguardanti gli epitelii non vanno oltre la degenerazione grassa in finissime gocciole, che è sempre assai estesa e sempre molto pronunciata, ma anch'essa non ha niente di caratteristico neppure nella sua intensità in confronto di altri casi esaminati: si ritrova in ogni caso, ma più o meno marcata, la presenza di aree formate da grossi epitelii poligonali a protoplasma molto abbondante, finemente granuloso, talvolta quasi ialino, con qualche vacuolo, i cui nuclei sono piccoli e rotondi: queste cellule strette insieme, in alcuni punti accennano a formazioni decisamente e tipicamente tubulari e si ritrovano più spesso alla periferia della glandula, qualche volta come in lobicini indipendenti, circoscritti a contorni ben marcati e richiamano alla mente le aree pancreatiche di *Langherans:* non manca però di tratto in tratto di ritrovare nello spessore del parenchima glandulare qualcuna di queste cellule isolate e frammiste agli altri epitelii o in piccolissimi gruppi di tre o quattro elementi in rapporti immediati di continuità con questi. Sono qui quelle modificazioni cellulari interpretate già come modificazioni funzionali delle cellule paratiroidee (cellule cromofile provenienti da progressive modificazioni delle cellule principali della glandula stessa). Quello che in ogni caso è imponente è la congestione dei capillari sanguigni. L'ultimo caso, il 4°, differisce sensibilmente: tre delle paratiroidi sono macroscopicamente ed all'esame istologico presso a poco simili alle precedenti; l'altra la inferiore sinistra, extracapsulare, presenta verso il suo polo superiore una cisti grossa quanto una lenticchia ed un'altra più piccola e più in basso: al microscopio però il numero delle cavità risulta anche maggiore ed esse hanno sostituito per la massima parte il tessuto glandulare; tanto quella maggiore che le altre più piccole hanno le loro sinuose pareti rivestite da una fila continua di cellule epiteliali appiattite, in qualche punto disposte in più piani e poggianti su una membranella anista: il contenuto delle cisti è formato da una sostanza amorfa, a

blocchi, tinta dall'eosina e dall'orange, in cui si trovano immense lunghe file di cellule sfaldate della parete. Ciò che resta del tessuto glandulare si raggruppa alla periferia delle cavità cistiche in disposizione follicolare o lobulare, in gran parte con caratteristica forma acinosa, a grappolo, e formazioni nettamente tubulari: esiste ancora qualche follicolo con sostanza colloide. Modificazioni marcate degli epitelii non sono evidenti, oltre quelle che sembrano in rapporto alla maggiore o minore compattezza del tessuto: i vasi sanguigni sono fortemente ectasici e ripieni di sangue: il tessuto adiposo che trovasi fra le diverse lobulazioni è abbondante.

Questi i fatti, da cui non ci azzardiamo pel momento di trarre alcuna conclusione, l' importanza della questione imponendo il massimo riserbo, anche perchè ci mancano termini di confronto con paratiroidi di gravide morte per altre cause. Che con la sintomatologia clinica abbia coinciso solo accidentalmente un tale insolito reperto anatomico, lo potranno dimostrare ulteriori indagini sull'interessante problema; ma non sembra verosimile. Con la pratica che ci dà la ricerca di un numero assai grande di paratiroidi (il che esclude a parer nostro anche un difetto nella tecnica di ricerca) possiamo asserire che anomalie per difetto così gravi e processi distruttivi così estesi come in questi casi noi non abbiamo mai costatato: anomalie per eccedenza sì, e spesse volte nello stesso individuo abbiamo trovato sei e fino sette paratiroidi, ma per difetto non contiamo, oltre i riferiti, che tre casi in un uomo adulto, in una giovinetta vergine e in un bambino di 5 anni, nei quali i corpuscoli epiteliali erano solo tre. E si noti che anche la tiroide in questi casi è stata esaminata per possibile inclusione in essa delle piccole glandole, fatto d' altronde raro nell' uomo. Aggiungiamo in più che la presenza di paratiroidi accessorie lontane dalla normale sede d' impianto di queste glandole, se è frequente negli animali, nei quali possono perfino trovarsi sul pericardio, è al contrario assai rara nell' uomo: ed anche in casi di paratiroidi soprannumerarie abbiamo veduto che esse non si dipartono gran che dalla sede ordinaria d'impianto.

Ci riserbiamo più minuti dettagli a lavoro completo e non entriamo perciò in nessuna delle questioni che riguardano la struttura e la funzione di queste piccole glandule, la cui importanza nell'organismo pare in ragione inversa del loro volume: era sola ed unica nostra intenzione mettere in rilievo, senza aggiungere o togliere nulla alla dottrina della insufficienza paratiroidea nella eclampsia gravidica, in una forma clinica ancora oscura ed incerta nella sua etiologia, un reperto anatomico che ci si è presentato costante, sebbene in un numero limitato di casi, e che accorda completamente coi risultati sperimentali.

Discussione.

FOÀ. Rileva la grande importanza dell' osservazione anatomo-patologica di *Pepere*. Il confronto che egli ha fatto tra le paratiroidi delle eclamptiche e quelle di molti altri cadaveri in genere, non è altrettanto conclusivo come sarebbe stato il confronto fra le paratiroidi di eclamptiche e quelle di puerpere che non furono eclamptiche.

Si duole che l' egregio collega *Vassale* il quale ha legato onorevolmente il suo nome alla fisiopatologia delle paratiroidi e che ora sta per diffondere la paratiroidina come rimedio specifico, non abbia potuto intervenire tra noi ad istruirci sulle sue interessanti esperienze. Però resta in noi un grande desiderio di sapere in che modo si possano identificare i soliti reperti dovuti all' estirpazione delle paratiroidi (tetania) con quelli funzionali e anatomo-patologici assai molteplici e gravi dell' eclampsia.

Fin' ora il lato scientifico della questione non sembra esaurito nè dalle ricerche sperimentali, nè dalla interessante comunicazione di *Pepere*.

PEPERE. Ringrazia il prof. *Foà* dell'importanza che attribuisce a queste osservazioni. Ripete che solo scopo della sua comunicazione era di mettere in rilievo il reperto anatomico coincidente con la forma clinica, senza pronunciarsi affatto sul nesso causale, non avendo la pretesa di risolvere pro o contra una questione di così alto interesse. Comprende l' importanza che, solo fino ad un certo punto, hanno i dati comparativi con paratiroidi di donne gravide morte di altre malattie e vi ha accennato; ma non è questo un materiale che capiti con frequenza al tavolo anatomico. Terrà ad ogni modo in gran conto l'osservazione del prof. *Foà* nelle ricerche che intende proseguire.

CESARIS DEMEL A. — Sul morbo di Recklinghausen.

I casi completi di morbo di *Recklinghusen* studiati anatomo-patologicamente sono piuttosto rari, sono invece più frequenti quelli studiati dai dermatologi i quali però generalmente debbono limitare il loro esame ad un solo pezzettino di cute asportata, o nei casi più fortunati anche a qualche piccolo neuro-fibroma sottostante. Per ciò ho creduto utile dimostrare agli egregi colleghi qui convenuti i pezzi macoscopici ed i preparati istologici, di un caso di neuro-fibromatosi multipla nel quale si avevano e le manifestazioni cutanee (pigmentazione e fibromi multipli della cute) e la degenerazione neuro fibromatosa di tutto il sistema nervoso periferico e del simpatico.

Come note caratteristiche si avevano anche lesioni trofiche delle

ossa (con deformità scheletriche) lesioni trofiche dei muscoli (atrofie muscolari) delle cartilagini (con deformità notevole della laringe) e dei vasi (queste poco dimostrabili all' esame istologico).

In questo caso si aveva ancora profondamente leso il sistema nervoso centrale. Il cervello era molto voluminoso, pesante (K. 2.000) e molto consistente in rapporto ad uno sviluppo preponderante della neuroglia. Nel midollo spinale erano visibili macroscopicamente — e tanto più sono dimostrabili nelle sezioni — delle aree degenerative sistematizzate specialmente al fascio piramidale crociato ed al fascio di *Krause*.

La causa della morte fu una bronco-polmonite confluente del polmone destro. La malattia passò insospettata al medico curante — essendo stato l' individuo degente all' ospedale solo per poche ore — con gravi fenomeni polmonari. Disgraziatamente di questo caso manca e l' anamnesi e l'esame sintomatologico.

Delle varie porzioni del sistema nervoso centrale e periferico, del simpatico dei vari organi e tessuti fu fatto un attento esame istologico, che non posso ora esporre nemmeno succintamente. Dirò solo che dall' esame delle produzioni cutanee si può escludere, come del resto la maggior parte degli autori oggi fanno, che tutti i fibromi cutanei siano in rapporto a produzioni fibromatose di terminazioni nervose. Molte volte il connettivo neoformato si origina dal connettivo perifollicolare, o perighiandolare della cute e solo eccezionalmente dal connettivo perivascolare.

I tumori che si trovano lungo i nervi periferici, dai più piccoli, solo visibili all' esame istologico, ai più voluminosi (e ricordo come gli sciatici avessero 8 centimetri di circonferenza e i due plessi celiaci avessero lo spessore di un arancio) dimostrano un' analoga struttura. Si tratta sempre di un connettivo fibromatoso che dissocia ed a poco a poco distrugge le fibrille nervose divaricate. Questa neoproduzione connettivale comincia dal perinervio e qui è più cospicua, poi interessa l'epi e l'endonervio.

Le fibre nervose resistono però tenacemente e a lungo, e solo tardivamente degenerano. Non si hanno mai figure di rigenerazione fibrillare.

Questa resistenza è tanto grande che anche nei tumori più grossi nei quali sembrerebbe insospettabile la persistenza di fibrille nervose, vi si possono amcora dimostrare.

Distruzione di fibre nervose però avviene, ed interessa a tutto spessore anche grossi fasci nervosi. Se noi ora pensiamo — non alla sintomatologia del nostro caso, che come dissi ci è ignota, ma alla sintomatologia di altri casi di questa rara affezione osservati, sintomatologia ch' è sempre molto scarsa e di difficile interpretazione — possiamo ritenere che anche il sistema nervoso periferico contenga un certo nu-

mero di elementi superiori alle necessità della sua normale funzionalità e che come si può avere una notevole riduzione del parenchima polmonale od epatico, con una funzionalità normale e sufficiente ai bisogni dell'organismo rispettivamente del polmone e del fegato, si possono anche avere dei nervi sufficientemente funzionanti con un numero minore dei loro elementi costitutivi.

Relativamente alle lesioni trofiche osservate (ossa, cartilagini, muscoli, vasi) dirò solamente come non presentino nulla di specifico ma siano del tipo delle lesioni trofiche determinate da altre cause che non sia come qui la neurofibromatosi multipla.

Questo caso poi, che insieme alle neoproduzioni fibrose multiple del sistema nervoso periferico e della cute, presenta anche una estesa produzione di glia nel sistema nervoso centrale, porta un notevole contributo alla teoria di *Feindel,* che attribuisce il morbo di *Recklinghausen* — ad un disturbo di sviluppo dell'ectoderma, e ci dimostra ancora una volta come tanto le cellule ependimali come le cellule della neuroglia si devano interpretare come derivati ectodermici. (Segue la dimostrazione dei pezzi macroscopici e dei preparati istologici).

Discussione.

GALEAZZI. — L'osservazione interessante che il prof. *Cesaris Demel* ha avuto la fortuna di fare al tavolo anatomico gli offre opportunità di richiamare l'attenzione sulle alterazioni scheletriche che esistevano nel caso da lui studiato e che egli ha avuto occasione di osservare in due altri casi in cui la malattia era affatto iniziale. Ora siccome della maggior parte degli autori che la descrissero furono messe in rapporto con deperimento organico generale e collo stato di cachessia, *Galeazzi* avrebbe desiderato che il prof. *Cesaris Demel* avesse sottoposto le ossa alterate ad un esame istologico, il quale forse potrebbe chiarire la natura di questa alterazione, se esse siano dovute ad alterato trofismo o legate ad un'alterazione della struttura chimica od anatomica delle ossa.

Galeazzi ha potuto constatare che queste alterazioni hanno caratteri molto affini a quelle descritte nei soggetti siringomielici — gravi e rapidamente progressive. Pensa che esse debbano entrare nel numero dei sintomi della malattia di *Recklinghausen* fra i più costanti.

CESARIS DEMEL. Le alterazioni scheletriche nel morbo di *Recklinghausen* sono ricordate da parecchi autori e sono attribuite a disturbi trofici. Dallo studio delle alterazioni delle ossa nel mio caso mi associo a questa interpretazione. Si tratta sempre di fatti di assorbimento lacunare, con deposizioni osteofitiche circostanti, che non hanno nulla di specifico. La mancanza della storia clinica nel mio caso, ci toglie il dato interessante della rapidità colla quale le lesioni ossee si siano

istituite — dal loro complesso pare però si siano istituite lentamente e per la compattezza delle produzioni osteofitiche circostanti alle aree assorbite, e per le curve di compenso molto manifeste nella colonna vertebrale.

MORPURGO. Ricorda il caso di neurofibromatosi, circoscritta della lingua, descritto da *Delfino*, conferma che molte fibre nervose erano conservate nel mezzo dei fibroni, e nota come la relativa buona conservazione delle funzioni dei nervi compresi nelle neoformazioni non dimostri senz' altro l' esistenza di una quantità di fibre nervose molto esuberante al bisogno funzionale.

CESARIS DEMEL. Il caso ricordato dal prof. *Morpurgo* nel quale la lesione nervosa era assolutameate limitata non mi pare sia esattamente paragonabile al mio caso.

Per questo io persisto nella mia interpretazione, ora emessa come una semplice ipotesi — nella speranza possa ottenere da ulteriori osservazioni la conferma che cioè esistano anche nel sistema nervoso elementi in numero superiore ai bisogni della sua normale funzionalità.

CESARIS-DEMEL A. — Alcune osservazioni sulle piastrine del sangue.

Io da tempo (dal 1900) mi occupo dello studio delle piastrine nelle varie forme di anemia. Dirò ora solamente di alcuni fatti osservati che mi sembrano degni di grande interesse.

Confermando pienamente quanto fu veduto da *Fusari, Mondino e Sala, Hayem, Levaditi, Puchberger*, io mi sono persuaso che in parecchie forme di anemia, delle più gravi idiopatiche, fino alle meno gravi secondarie (fino cioè ad anemie con 60 °/₀ di emoglobina) si ha costantemente un aumento di volume di alcune piastrine. Si possono così originare delle vere forme giganti che raggiungono facilmente il volume di un globulo rosso. Adoperando a fresco, il brillant cresyl blau come fu già osservato, si distinguono rapidamente due sostanze nelle piastrine, una colorabile (cromomero) che rapidamente si fa eccentrica e si presenta più scura con granulazioni fortemente colorabili ed una ialina, molto più voluminosa e solo pallidamente colorata in violetto (ialomero). A questa semplice conferma io aggiungo ora due altre osservazioni. La prima che le piastrine nelle varie forme di anemia — grandi si presentano nel ricordato modo alterate nelle forme — si presentano meno facilmente e spontaneamente agglutinabili ad ammassi come generalmente vediamo avvenire nei preparati a fresco di sangue normale. Restano facilmente isolate. Forse in questa perdita di vischiosità della massa protoplasmatica delle piastrine abbiamo una dimostrazione morfologica della diminuita coagulabilità del sangue — osservata appunto in parecchie forme di anemia.

L' altra osservazione è questa che nella massa cromatica delle piastrine giganti si possono facilmente dimostrare, associando al brillant cresylblau anche il Sudan III, delle minute goccioline adipose che nei pochi esami di controllo che ho potuto fare (essendo questa mia osservazione assolutamente recente) non si trovano mai nelle piastrine normali, dell' individuo sano.

Discussione.

FOÀ. In merito alla presenza di goccioline di grasso nelle piastrine, osserva che se si pratica un' iniezione endovenosa di cinabro o di inchiostro di china finamente sospeso, e subito dopo si esamina il sangue si trova che molte piastrine contengono un granulo di quelli che furono iniettati. Nella anemia vi è certo liberazione di grasso ed è probabile che le piastrine ne trattengano qualche gocciolina, onde più che un fenomeno di degenerazione sarebbe un fatto dovuto a semplice deposito. L'alterazione che il protoplasma delle piastrine subisce nelle discrasie potrebbe favorire il deposito predetto.

CESARIS-DEMEL. Io ho semplicemente descritta la presenza di grasso nelle piastrine giganti nelle anemie parendomi reperto non ancora conosciuto, senza però darne per ora una interpretazione. Per quanto poi le mie osservazioni a questo riguardo siano assolutamente recenti e poco estese, posso affermare di non aver mai osservata la presenza di goccioline adipose nelle piastrine del sangue normale.

PUSATERI S. — Un caso di linfosarcoma primitivo della tonsilla palatina sinistra in rapporto alla cura coi raggi X.

Trattasi di un uomo di 48 anni che nel febbraio 1904 ricorse alla Clinica oto-rino-laringologica di Torino accusando difficoltà nel deglutire. Relevavasi: tonsilla sinistra grossa come mezzo mandarino e tumefazione dei gangli del collo. Fatta diagnosi di sarcoma primitivo della tonsilla si procedette alla cura coi raggi X, e l'ammalato venne dimesso clinicamente guarito dopo 2 mesi circa; ma ritornò dopo alcuni giorni con tumefazione della tonsilla destra e dei gangli del collo dello stesso lato, per cui si ripigliò in cura e lasciava spontaneamente l' ospedale dopo un mese e mezzo circa quasi guarito permanendo solo una ghiandola grossa come nocciola all' angolo della mascella destra. Due mesi più tardi però questa piccola tumefazione andò via via ingrandendo diffondendosi a tutto il collo, e dopo 3 mesi fu ripigliato per la 3ª volta in cura, ma senza risultato perchè il tumore aumentò rapidamente di volume invadendo la nuca e la spalla destra, e portando a morte il paziente per lenta asfissia nel marzo 1905, 13 mesi dopo l' inizio dell' affezione.

All'*autopsia* rilevavasi considerevole tumefazione del collo estendentesi alla nuca, alla parte superiore del torace, alla regione scapolare destra. Al taglio la massa neoplastica appariva carnosa, di consistenza fibrosa in massima parte e formava una massa unica con quasi tutti i muscoli del collo. Erano grossi pacchi ghiandolari di aspetto simile alla massa tumorale alle ascelle, e nodi metastatici ai due lobi della tiroide, all' epi- meso- ed endocardio, alla superficie anteriore del fegato, alla piccola curvatura dello stomaco. Le tonsille di aspetto atrofico.

L' *esame microscopico* della massa tumorale e dei nodi metastatici dimostrò trattarsi di un linfosarcoma: all' esame delle tonsille rilevavasi integro l' epitelio di rivestimento, e del tessuto linfoide non rimaneva che qualche piccolissima isola, mentre tutto il resto era trasformato in tessuto connettivo, parte in degenerazione ialina, parte in sclerosi fibrosa e solcato da vasi in preda ad un processo produttivo pel quale la massima parte erano già obliterati.

Il caso sembrami importante: 1° pel volume acquistato dal tumore; 2° per il reperto delle tonsille, sede del tumore, dopo la cura coi raggi X; 3° perchè dimostra come questo genere di cura abbia potuto essere efficace nel guarire il tumore in punti superficiali (tonsille) ed inefficace nelle metastasi profonde (ganglî del collo).

PUSATERI S. — Contributo allo studio delle ferite penetranti nella cavità nasale del cane.

L'A. si è proposto di studiare nel cane il processo di guarigione delle ferite del naso che interessino tutti gli strati dalla pelle alla mucosa della cavità nasale. A tal uopo con un bisturi senza alcuna pulizia della pelle praticava sul dorso del naso dell' animale ai lati del setto cartilagineo, in prossimità dello scheletro osseo, una ferita penetrante, diretta, in senso verticale e dall' alto al basso, lunga da 2 a 3 centimetri. Sacrificando gli animali dalla 2ª alla 26ª giornata ha potuto rilevare:

1°) che, per effetto del taglio, dei due monconi della cartilagine nasale recisa il tratto più lungo si approfonda nella cavità nasale col suo estremo ferito, e lo strato mucoso dell' altro moncone resta di conseguenza a livello dello strato muscolare posto normalmente al di sopra dello strato cartilagineo. Per questo spostamento di frammenti la ferita da verticale si rende obliqua, ed un discreto stravaso sanguigno si forma tra la cartilagine e lo strato muscolare; però col riassorbirsi di questo coagulo ed il successivo iniziarsi del tessuto di cicatrice i due monconi cartilaginei vanno via via avvicinandosi finchè si portano quasi allo stesso livello restando uniti da uno strato connettivale di nuova formazione;

2°) I due estremi della ferita dell' epitelio della mucosa nasale fin dalla 6ª giornata appaiono saldati fra di loro;

3°) L' epitelio di rivestimento della cute ferita appare saldato in tutta la lunghezza di questa solo in 25ª giornata;

4°) La guarigione della ferita avviene per prima intenzione, e poca reazione infiammatoria si ha ai margini di essa: la neoformazione fibroblastica s' inizia fin dalla 5ª giornata e per causa dello stravaso sanguigno al di sopra della cartilagine si protrae molto a lungo, ed è solo in 26ª giornata che si ha una cicatrice connettiva completa e compatta.

Seduta pomeridiana del 27 Aprile.

Presidenza GUARNIERI.

Sono presenti i Soci: C. Golgi, G. Banti, P. Foà, P. Guizzetti, U. Parodi, P. Sisto, F. Vanzetti, P. Chiarini, A. Marrassini, P. Bossi, A. Ferrari, A. Monti, G. Sotti, A. Franchetti, M. Segàle, G. Vaselli, A. Pepere, A. Cesaris Demel, E. Marchiafava, A. Dionisi, A. Bignami, A. Negri, E. Bizzozero, A. Donati, U. Lombroso, V. Scaffidi, G. Fichera, D. De Blasi, R. Ugolini, A. Nazari.

MORPURGO B. — Studio sull'inizio del processo rachitico nei ratti albini.

Ricerche su topi giovanissimi, infettati con culture di diplococco osteomalacico, ed ammalati dopo 24, 25, 29, e 35 giorni dalla data dell' inoculazione hanno permesso all' A. di rendersi conto dei fenomeni iniziali delle alterazioni dell' ossificazione endocondrale di questi animali, alterazioni che hanno intimo rapporto con quelle della rachitide di altri animali e dell' uomo.

I primi fenomeni si manifestano nello strato delle cellule cartilaginee ipertrofiche. In questi elementi manca od è incompleta la migrazione di sostanza cromofila del nucleo nel protoplasma, che, invece, è costante ed uniforme negli elementi corrispondenti dei topi giovani normali.

Con questo fatto si connette la mancante o la irregolare impregnazione di sali calcarei delle trabecole della sostanza fondamentale cartilaginea, la quale non acquista, come normalmente, una spiccata affinità per l' ematossilina.

In seguito, i protoblasti cartilaginei più vicini al midollo della diafisi producono una sostanza finissimamente fibrillare che nei prepa-

rati colorati col metodo di *van Gieson* si comporta come la sostanza collagena, e che, ora forma un denso feltro che circonda il protoblasto chiuso nella cassula e si stringe intorno al suo corpo, rendendolo angoloso e simile ad una cellula ossea, ora si parte dai fili periferici del protoplasma del protoblasto, diradati e come dilaniati, e forma un reticolo lasso o un ciuffo, che, quando la cassula del protoblasto viene sventrata, si confonde con le fibrille connettive che, in copia molto maggiore che in condizioni normali, si trovano nell' estremità del midollo al contatto con la cartilagine di coniugazione. In questo secondo caso il protoblasto cartilagineo va a confondersi con le cellule affusate o stellate del midollo fibrillare.

Questo midollo, poi, per il costiparsi delle fibrille in densi fascetti forma delle trabecole di aspetto omogeneo, che contengono cellule simili a quelle ossee, ma che non si calcificano affatto, o che si calcificano imperfettamente.

Per tali vie, cioè per la trasformazione immediata della cartilagine in tessuto osteoide (metaplasia) e per quella della cartilagine in midollo fibrillare che poi forma trabecole osteoidi, abbiamo, al disotto della cartilagine di coniugazione dei topi rachitici, già in istadi precoci, la produzione di una abbondante spugna osteoide, in luogo della spugna ossea che normalmente deriva dalla deposizione di lamelle ossee sulle trabecole direttrici della cartilagine calcificata.

È molto probabile che questa seconda serie di alterazioni dipenda dalla prima: che cioè, per un abnorme ricambio nelle cellule ipertrofiche della cartilagine intermediaria, manchi quella modificazione della sostanza fondamentale cartilaginea, per la quale essa fissa dei sali di calce e che, facendo difetto uno scheletro provvisorio resistente, diventi irregolare l'ascesa delle propaggini del midollo e lo sventramento delle capsule cartilaginee, e si facciano risentire gli effetti delle compressioni e degli stiramenti sul tessuto cartilagineo rammollito con la formazione di sostanza fibrillare intorno ai protoblasti cartilaginei chiusi nelle capsule e in continuazione col midollo fibrillare, quando le capsule sono aperte.

Discussione.

ARCANGELI. Ha notato al pari di altri la frequenza e la gravità della rachitide nei figli di donne osteomalaciche: ed ha emesso l'ipotesi che potessero, alcuni almeno di questi casi di rachitide, avere una stessa etiologia.

Le ricerche del *Morpurgo* rendono questa ipotesi assai verosimile. Egli non ha potuto mai fare ricerche batteriologiche in bambini rachitici figli di osteomalaciche.

Ha continuato le ricerche batteriologiche nelle donne ed ora ha 16 resultati positivi in 18 ricerche, fatte 17 su pezzetti di osso presi da donne viventi, ed uno preso *post-mortem*.

FOÀ domanda al prof. *Arcangeli* se nella sua pratica medica in Roma abbia avuto occasione di studiare la malattia di *Barlow*. A Torino è rara la rachitide in genere, e della malattia di *Barlow* non ebbe mai un caso al tavolo anatomico. In quella città è piuttosto limitato l' uso dell' allattamento artificiale.

Da dichiarazioni orali seppe dal prof. *Scmörl* che egli è pure riuscito ad ottenere una rachitide sperimentale in giovani animali colla iniezioni di midollo di rachitici umani.

MORPURGO. Ringrazia il prof. *Arcangeli* delle sue importanti comunicazioni e lo prega di volere, ove se ne presentasse l' occasione fare ricerche batteriologiche anche sugli organi interni e sopratutto sul midollo spinale.

DÒNATI A. — Sulla resistenza al carbonchio dei tessuti di animali sensibili a questa infezione.

Vari risultati sperimentali hanno dimostrato che negli animali più sensibili alla infezione carbonchiosa, oltre agli epiteli di rivestimento esterno, vi sono alcuni tessuti capaci di impedire la diffusione dei bacilli nell' organismo. Questa facoltà è pure inerente al tessuto di granulazione.

Date tali premesse mi sembrò opportuno di esperimentare come si comportassero anche quei tessuti che sono ritenuti come i più favorevoli a determinare la infezione generale dell' organismo, quando fosse esclusa la possibilità di tale infezione da una recente ferita.

A tal fine ho introdotto nel tessuto sottocutaneo della cavia attraverso una piccola breccia della pelle del dorso, dei tubicini di vetro aperti ad un' estremità e contenuti in vicinanza dell' estremo chiuso, agar nutriente infettato per infissione con una coltura recente di carbonchio virulento. Questi tubetti, perfettamente lisci e sterili, non producono nessuna reazione per parte del tessuto circostante e si ritrovano anche dopo qualche tempo perfettamente liberi o tutt' al più involti da un sottile e largo involucro connettivo.

Ho operato con questo metodo 9 cavie, delle quali 6 sono sopravissute e 3 sono morte di carbonchio.

Essendo risultata le possibilità da questo primo gruppo di esperimenti, che le cavie sopravvivano all' introduzione nel sottocutaneo di un tubo aperto contenente della coltura virulenta di carbonchio, sorgeva naturale la questione se tale sopravvivenza fosse da riferirsi a mancato contatto del virus con i tessuti, oppure alla distruzione di esso da parte dei tessuti circostanti al tubino. Per decidere se fosse

possibile l' uscita dei bacilli, ho fatto un' apposita serie di esperienze nelle quali, a differente distanza di tempo dall' operazione, scoprivo il tubino ed esaminavo mediante preparati di striscio su vetrini copri-oggetti e mediante colture e talvolta anche con l' inoculazione negli animali, il contenuto della bocca del tubo e dei tessuti circostanti. Questa serie di esperimenti comprende 7 operazioni: scopersi i tubicini una volta nella seconda giornata, una volta nella terza, due volte nella quarta e tre volte nella quinta e in tutti i casi trovai in corrispondenza dell' orificio numerosi bacilli, in parte ben conservati, in parte poco colorabili e variamente degenerati. Dal tubino immerso in brodo, si ottenne sempre e prontamente lo sviluppo di carbonchio virulento.

Nel tessuto circostante all' orifizio del tubino, con l' osservazione diretta e con le colture trovai bacilli quattro volte e precisamente dopo due, tre, quattro e cinque giorni: i bacilli avevano conservato la virulenza.

Da questo gruppo di esperienze risulta che in tutti i casi si ha l' accesso dei bacilli allo sbocco del tubino, ma che non sempre riesce di mostrarne la presenza nel tessuto, ciò che sta in rapporto certamente con la loro rapida distruzione.

Stabilito che un certo numero di bacilli può venire a contatto dei tessuti profondi della cavia, senza determinarne la morte, mi sono proposto la questione se una tale possibilità abbia luogo soltanto quando sia estremamente piccolo il numero dei germi che arrivano a contatto dei tessuti. In vero il numero dei bacilli apparentemente ben conservati alla bocca del tubino e nei tessuti, non era da ritenersi estremamente piccolo, e d' altro canto, dal punto di vista generale, non potrebbe l' esiguità del numero dei bacilli, qualunque esso si fosse, spiegare la sopravvivenza della cavia; poichè, secondo le più moderne vedute intorno alla resistenza della cavia a minime quantità di bacilli del carbonchio, si deve ritenere che questa resistenza si manifesti soltanto con un ritardo della infezione generale e della morte, mai con la sopravvivenza dell' animale.

Nondimeno ho cercato di applicare una modificazione del metodo suddescritto per ottenere una uscita più abbondante di bacilli; ho cioè colmato con una colonna di gelatina nutriente lo spazio fra la superficie dell' agar e l' orifizio del tubino: con questo mezzo era da aspettarsi che col fondersi della gelatina alla temperatura del corpo dell' animale, uscissero via via sempre in maggior copia i bacilli che nella gelatina stessa e sulla superficie dell' agar andavano sviluppandosi. La rapidità con la quale poteva avverarsi tale fuoriuscita, non era regolabile e perciò questo esperimento si presentava molto più pericoloso di quelli fatti senza l' interposizione della gelatina. Infatti avendo operato con questo metodo 9 cavie, ne perdetti 6 nel corso

della terza giornata, dunque in un tempo che lascia supporre un'infezione della ferita avvenuta poco dopo l'operazione. Le altre tre sopravvissero.

Per sviscerare vieppiù la questione se la penetrazione di liquido e di leucociti nell'interno del tubetto favorisse la distruzione dei bacilli, ho introdotto nello spazio vuoto tra superficie dell'agar e orifizio del tubo, in alcuni casi un filo di seta ed in altri un filo di catgut sterilizzati in autoclave. In queste condizioni, sia meccanicamente come nel primo caso, sia anche per azione chemiotattica come nel secondo, assai presto una colonnetta di liquido ricca di leucociti veniva a riempire questo spazio e certamente favoriva anche la fuoriuscita dei bacilli e la diffusione di essi nel tessuto.

Di 9 cavie così operate, 4 con seta e 5 con catgut, due, una per specie, sono morte di carbonchio nella sesta giornata.

Anche con questo metodo ho riscontrato alla bocca del tubetto, oltre a bacilli ben conservati, molti degenerati: la fagocitosi è sempre molto rara.

Con i due primi metodi adoperati per l'introduzione dei bacilli nel sottocutaneo, ho fatto delle esperienze per il cavo peritoneale, che sono riuscite di conferma ai risultati *Van Leent* intorno alla resistenza di questo all'infezione carbonchiosa.

Quanto al comportamento dell'organismo delle cavie che hanno albergato i tubicini rispetto alla inoculazione nel sottocutaneo di carbonchio, ho per ora un limitato numero di esperienze. Di cinque cavie alle quali avevo tolto il tubetto fra i venti giorni ed un mese, inoculate poi con II vaccino, quattro morirono, in circa 60 ore, ed una soltanto sopravvisse.

Mentre mi riserbo fra non molto di render conto di esperienze ulteriori, mi sembra fin d'ora di poter affermare che un certo numero di bacilli del carbonchio venuti a contatto coi liquidi dei tessuti e coi tessuti stessi sottocutaneo e peritoneale, non riesce a moltiplicarsi indefinitamente nè a diffondersi all'organismo della cavia, quando sia esclusa la infezione di ferite recenti.

DONATI A. — Sugli anticorpi e sulle agglutinine del bacillo del carbonchio e di alcuni simili-carbonchio.

Scopo di queste ricerche fu: 1° di osservare se era possibile di ottenere dei sieri agglutinanti per il bacillo del carbonchio e per alcuni simili-carbonchio e di studiare l'azione reciproca dei varî sieri ottenuti, sui varî germi considerati; 2° di studiare se nei sieri ottenuti esistono anticorpi, e se questi sono strettamente specifici.

Nelle mie ricerche ho preso in considerazione il bacillo del carbonchio, il *bacillus anthracoides* di *Hüppe* e *Wood*, il *pseudoanthracis* di *Warlich* e i bacilli *A, B, C,* di *Ottolenghi*.

Come animali da esperimento mi servii di conigli, adoperando per l'immunizzazione patine su agar di 24 ore.

Per le prove agglutinanti ottenni delle emulsioni omogenee di germi, agitando le patine colturali in soluzione fisiologica sterile con palline di vetro e quindi filtrando.

La ricerca degli anticorpi fu fatta con il metodo di *Bordet* e *Gengou*.

I risultati ottenuti da queste ricerche mi permettono di concludere che è possibile ottenere dei sieri agglutinanti per il bacillo del carbonchio e per i simil-carbonchio da me considerati: che l'azione agglutinante è spesso più spiccata per il germe adoperato nell' immunizzazione, pur esistendo quasi sempre, sebbene in minor grado, anche per le altre varietà.

Nei sieri considerati si può dimostrare la presenza di anticorpi non sempre del tutto specifici, ma talvolta comuni ad alcuni dei germi presi in esame.

Discussione.

BANTI. Domanda se abbia fatto ricerche per studiare il meccanismo di distruzione dei bacilli carbonchiosi, se cioè questa distruzione sia intra od extracellulare.

Domanda al prof. *Morpurgo* se la distruzione extracellulare sia preceduta da fenomeni di fagolisi.

MORPURGO. Risponde al prof. *Banti* che non risultò evidente la fagocitosi, mentre si videro spesso in gran copia bacilli scolorati o distinti.

GIANI R. — Sulla possibilità di determinare sperimentalmente la nefrite tubercolare ascendente.

L'A. con la cistotomia soprapubica, a cui faceva subito seguire la sutura alla *Lembert*, ha introdotto nella vescica di conigli dei tubi di celloidina carichi di una grande quantità di cultura virulenta di tubercolosi mista ad agar nutriente. I tubi erano costituiti in modo che l' orina poteva penetrarvi liberamente dentro, e liberamente uscirne. La tubercolosi adoprata era stata ricavata da conigli morti di tale malattia ed uccideva la cavia in venti giorni.

A varie riprese, durante il decorrere dell' esperimento, è stato saggiato il potere infettante dell' orina dei diversi animali e l' A. ha potuto constatare che anche dopo 30 giorni tale orina iniettata nella quantità di 3-4 cent.^{3} nel sottocutaneo di una cavia, la conduceva a morte per tubercolosi in capo a 20-30 giorni.

I conigli furono sacrificati da uno a 3 mesi dopo l' esperimento.

All' autopsia, in 2 casi il tubo di celloidina non fu più trovato (evidentemente l' animale aveva finito col pisciarlo), in 6 casi il tubo era ancora in vescica e si era fatto centro di un calcolo.

Dall' interno del tubo fu potuto ancora riprendere la tubercolosi virulenta come quando vi era stata deposta; furono pure riscontrati bacilli tubercolari liberi nel liquido vescicale stagnante nelle vicinanze del calcolo.

In tutti questi casi la vescica presentava le note di una irritazione cronica più o meno vivace e diffusa; nonostante ciò non fu possibile mettere in evidenza nè tubercolosi della vescica, nè tanto meno tubercolosi dell' uretra e del rene, nè dall' altro lato tubercolosi delle vie seminali o del testicolo.

In un caso nel quale la infezione tubercolare era avvenuta nell'atto stesso dell'operazione, l'A. riscontrò dopo 40 giorni, all'autopsia, tubercolosi miliare del peritoneo viscerale e parietale, specie in vicinanza della vescica la quale era in preda ad un vivace processo tubercolare, specie in corrispondenza dell' antica ferita. Non tubercolosi del fegato, nè della milza, nè dei reni, nè dei testicoli, nè dei polmoni.

L'A. dichiarando che queste esperienze non sono che le prime di una lunga serie già da tempo intrapresa su tale argomento, crede fin d' ora di potere affermare che la mucosa vescicale, anche se in condizioni di cronica irritazione, difficilmente ad epitelio non scontinuato può diventar sede di attecchimento dei bacilli tubercolari, e che ad ogni modo a deflusso orinoso continuo e completo l' ascesa dei germi della tubercolosi dalla vescica al rene lungo il lume uretrale all' infuori della via sanguigna debba ritenersi impossibile.

Discussione.

FOÀ. La questione trattata dal Dott. *Giani* è molto interessante anche in rapporto agli studi fatti in questi ultimi anni da varî autori. È noto che *Baumgarten* ha ottenuto una tubercolosi ulcerosa dei polmoni introducendo in vescica di coniglio normale una coltura pura di bacilli virulentissimi; può dunque la mucosa vescicale essere un terreno d'assorbimento di bacilli che passati nel sangue sono trasportati lontano, nel polmone. Quanto alla cistite tubercolare è probabile che la sua produzione sia possibile direttamente quando la nutrizione della mucosa sia alterata, per es. da pregressa concomitante cistite catarrale. Rammenta le ricerche del Dott. *Varaldi* fatte l' anno scorso nel suo laboratorio sull' introduzione del bacillo tubercolare nella vagina e nella cavità uterina di coniglie normali o di coniglie gravide. Solo in queste ultime, oltre all' affezione locale, si aveva costantemente la tubercolosi dei polmoni.

Dalle esperienze del Dott. *Giani* risulta che non divennero mai

tubercolosi gli organi genitali. Ciò conferma le ricerche fatte di recente dal Dott. *Basso* nel laboratorio di *v. Baumgarten,* da cui risulta che l' andamento della tubercolosi nelle vie orinarie ha luogo affatto indipendentemente da quello delle vie genitali. La tubercolosi di queste può complicare la tubercolosi delle vie orinarie, ma non per diffusione diretta del processo da quelle, e così dicasi inversamente.

La tubercolosi locale sperimentale della vescica sarà forse possibile di ottenerla introducendo il bacillo insieme con sostanze viscose che lo possono tenere applicato per qualche tempo alla mucosa, analogamente a ciò che si ottiene collo stafilococco.

GIANI. Non si può escludere che nelle esperienze del *Baumgarten* non siasi prodotto un innesto diritto meccanico del bacillo tubercolare sulla mucosa vescicale nell' atto stesso dell' iniezione.

Non nega che la mucosa vescicale possa essere un terreno di attecchimento dei bacilli della tubercolosi: però ciò deve avvenire in condizioni del tutto speciali e complesse; e non può asserire che queste si abbiano tutte in una cistite catarrale, perchè egli pur avendo nei suoi esperimenti mantenuto sempre e per lungo tempo la mucosa vescicale in uno stato più o meno grave di cronica irritazione, non ebbe, nonostante ciò, attecchimento della tubercolosi.

Crede piuttosto che possa avere una qualche importanza il ristagno continuato nella vescica di orina — con tutte le conseguenze che a tale ristagno sono legate — che si trova in maggiore o minor grado nelle cistiti croniche umane.

BANTI. Non potrebbe accettare che non sia possibile una cistite tubercolare dipendente dalla penetrazione dei bacilli turbercolari in vescica a traverso l' uretra. Crede piuttosto, come il collega prof. *Foà*, che sia necessaria qualche condizione locale della mucosa vescicale, che favorisca l' attecchimento dei bacilli. Così ricorda un caso di uretrite blenorragica che finì con una tubercolosi dell' uretra, poi della vescica o degli uretri e dei reni: evidentemente l' uretrite gonococcica aveva favorito l' azione dei bacilli tubercolari. Se poi è indubbia la cistite tubercolare consecutiva all' arrivo dei bacilli dai reni per l' uretere, perchè non dovrà essere possibile la medesima cistite quando i bacilli penetrino nella vescica per l' uretra? Senza dubbio nel primo caso la cistite è molto più facile per ragione ovvia, ma crede non possa negarsi la seconda forma.

GIANI. In merito alle condizioni speciali per le quali il bacillo della tubercolosi può attecchire nella mucosa vescicale, valga quello che or ora l' O. ha detto al prof. *Foà*.

A proposito del caso che il prof. *Banti* cita di una uretrite blenorragica seguita poi da una tubercolosi dell' uretra e poi della vescica ecc., fa osservare che le profonde lesioni date dalla blenorragia ed anche i maneggi continuati per la cura di queste (iniezioni catete-

rismi, ecc.) possono avere facilmente favorito l'attecchimento del bacillo della tubercolosi.

Insiste nel ritenere che a deflusso normale di urina dal rene alla vescica e ad integrità della mucosa uretrale non sia possibile l'ascesa al rene del bacillo tubercolare lungo l' uretere.

CAMPANA. Convengo col collega *Giani* che sia difficile e, direi, quasi impossibile, il verificarsi una nefrite tubercolare per infezione attraverso gli ureteri, dalla vescica, o eventualmente dall'uretra; perchè non ho visto mai avvenire in casi clinici, di pura e semplice cistite tubercolare, senza complicanze, altre (tubercolari) delle adiacenze di altri organi; perchè in esperienze da me tentate non ho visto alcun risultato positivo. Avendo bisogno il bacillo tubercolare, per penetrare nei connettivi, di una lesione di continuo; senza di questa non può dare gli effetti suoi. Solo per le nebulizzazioni di bacilli nel polmone, la questione è discussa, e ritenuta possibile la inoculazione riuscita a polmoni sani. Inoltre, i leucociti che si possono trovare nella vescica, e che potrebbero trasportare in alto, attraverso gli ureteri, i bacilli, non si trovano in grado di poter esercitare, in campo non proprio, come è la via ureterica, quelle funzioni ameboidee, necrofore, colla cooperazione mercè altri elementi, facile ad avvenire nella circolazione linfatica sottoepiteliale e dei connettivi. Finalmente, il gocciolìo dei secreti, come ha ben detto il relatore, esercita il maggiore ufficio di allontanante del bacillo tubercolare il quale, essendo così piccolo, non può paragonarsi, per gli effetti traumatici, ai molti oggetti e prodotti patologici, non molto grossi, che possono rimanere in vessica lungamente senza danni dell'organo ed anche senza lesione degli epitelii; come sono i cateteri metallici asettici, ecc.

GIANI R. — Contributo sperimentale alla genesi della « cistite cistica ».

Sperimentando sulla possibilità di provocare delle nefriti tubercolari ascendenti, all'A. è occorso sovente di praticare nel coniglio delle cistotomie soprapubiche piuttosto ampie, seguite subito da sutura alla *Lembert* della vescica con catgut.

Esaminando dopo qualche tempo al microscopio le pareti della vescica, la quale era stata mantenuta in un certo grado di irritazione cronica per la presenza in essa di un tubo di celloidina che si faceva poi sede di un calcolo, l' A. ha potuto vedere che sia in corrispondenza della linea di sutura, dove l'orlo epiteliale di rivestimento interno erasi di nuovo completamente ricostituito, sia anche a distanza da questa, ora in contatto con l'orlo epiteliale, ora da lui separati per una tenue benderella di connettivo, si erano andati formando dei nidi di cellule epiteliali, di grandezza assi differente l' uno dall' altro.

Questi nidi epiteliali, fatti di cellule di varia forma e dimensione comprimentisi le une sulle altre, più spesso erano pieni, talora invece accennavano a scavarsi per desquamazione degli epiteli centrali; alcune volte anzi una tale desquamazione epiteliale era così progredita da dar luogo alla formazione di vere cisti innicchiate nel connettivo sottomucoso e orlate da pochi strati di cellule ben conservate.

L' A. colpito da tale reperto, che si ripeteva con modalità differenti in tutti i casi esaminati, ha cercato di seguire più da vicino il modo di formarsi e dei nidi epiteliali e delle cisti, ed ha potuto costantemente osservare che già dopo 15-20 giorni di soggiorno nella vescica del corpo estraneo, quando la continuità della mucosa erasi già ristabilita, cominciavano a comparire nello strato più profondo dell' orlo cellulare mucoso delle gemme epiteliali che si dilatavano a mo' di ampolla verso il connettivo sottomucoso, vi si peduncolizzavano, dando luogo in ultimo per strozzamento del loro peduncolo a nidi epiteliali liberi di grandezza varia ma raggruppati in gran numero nella sottomucosa ora sparsi in questa isolatamente.

Col progredire dell' esperimento, mentre nuovi bottoni cellulari spuntavano, i nidi epiteliali più antichi si trovavano ventralmente e comparivano così le cisti che andavano mano mano ingrandendosi fino a formare dei rilievi miliarici, visibili già ad occhio nudo, verso la cavità vescicale.

Nei periodi più lontani prevalevano le formazioni cistiche; tali cisti quasi sempre tappezzate da un epitelio appiattito ad uno o più strati, si comprimono le une sulle altre ed ora sono vuote, ora invece ripiene da un detrito più o meno finamente granulare con residui nucleari. Non infrequentemento in mezzo ad un tale detrito si vedono delle cellule epiteliali isolate in via di degenerazione, le quali per l'aspetto bizzarro assunto hanno una lontana rassomiglianza con forme sporozoariche.

Il numero sia delle cisti, sia dei nidi epiteliali, l'A. lo ha sempre trovato in diretto rapporto con la intensità o con la durata della irritazione cronica indotta sulla mucosa vescicale.

Un tale quadro istologico collima perfettamente con quello che si osserva nella così detta *cistite cistica*, e può appunto per questo chiarirne notevolmente la etiologia ancora tanto discussa.

L' essere riusciti infatti, dice l' A., a provocare queste speciali apparenze nella vescica indipendentemente da qualunque fattore infettivo, toglie ogni probabilità alla teoria — già ormai poco accreditata — la quale vorrebbe spiegare la *cistite cistica* come la conseguenza di una infezione ben determinata e cioè dovuta alla presenza di uno speciale sporozoo, e d' altro canto l' averle ottenute a nostra elezione ed in seguito a croniche irritazioni, impedisce di essere ancora così assoluti nell' affermare che debba ogni caso di *cistite cistica* trovare la

sua ragione di essere in uno sviluppo più o meno accentuato dei nidi epiteliali di *Brunn*. Forse conviene credere che accanto ai casi in cui questo legame fra forma morbosa in parola e nidi di *Brunn* è ben conclamato, ve ne siano altri, e non pochi, nei quali il quadro anatomo-patologico della *cistite cistica* sia dovuto ad azioni comunque irritanti sulla mucosa vescicale, dovuto a cause le più disparate.

R. GIANI. — Sulla questione della resistenza delle granulazioni al carbonchio.

Nel riprendere lo studio di questo argomento con una tecnica molto più delicata e sicura, l'O. si è proposto di controllare la fin qui affermata impermeabilità al carbonchio dei tessuti di granulazione, e di vedere quando questo potere difensivo cominciasse, e come si andasse esplicando. Ha esperimentato su cavie adoperando culture di carbonchio in agar sia di 12 ore, sia di qualche giorno, e capaci di uccidere il controllo in 24-48 ore.

Sulle granulazioni, ottenute mediante scottature al dorso col termocauterio, adagiava per la superficie contaminata un pezzetto di carta bibula sterile della grandezza di circa un centimetro, sul quale aveva deposto due ansate abbondanti di patina carbonchiosa. La carta bibula si imbeveva di secreto del tessuto di granulazione ed a questo rimaneva immediatamente aderente. Ricopriva tutto con un grande disco di carta caoutchouc che veniva fissato tutto attorno alla pelle con collodion.

Ha adoperato di proposito la carta bibula come veicolo ai germi, perchè gli offriva due vantaggi considerevoli: quello cioè di impedire al secreto di portar via meccanicamente il materiale di cultura, e l'altro di potere per molti giorni tenere a contatto immediato e continuo i bacilli del carbonchio col tessuto di granulazione.

Di ciò ne ha avuta la riprova in un caso nel quale sacrificò l'animale in decima giornata, e potè constatare con l'esame istologico del pezzo e con le prove culturali fatte sul pezzetto di carta bibula rimasta ancora in posto, la presenza di bacilli del carbonchio.

In tutti i casi nei quali il carbonchio era stato deposto su tessuto di granulazione bene evidente, l'infezione carbonchiosa mancò sempre, e l'animale sopravvisse definitivamente.

Era dunque innegabile il fatto in sè della impermeabilità al carbonchio delle granulazioni, anche quando si sia ottenuto un prolungato contatto dei bacilli vivi e virulenti col tessuto umido.

Ha voluto allora vedere se fosse per una ferita o per una piaga in genere condizione necessaria per non lasciarsi attraversare dai germi carbonchiosi l'essere ricoperta da tessuto di granulazione.

A questo scopo, in cavie, ha riprodotto al dorso una ferita di circa

un centimetro, approfondantesi fino allo strato papillare del derma: il gemizio di sangue che in abbondanza ne seguiva veniva succhiato con garza sterile ed umida, spesso rinnovata, fino a completo stagnamento dei vasi.

Dopo un differente numero di ore, degradante sempre regolarmente, durante il quale la perdita di sostanza veniva convenientemente protetta, applicava sulla ferita, mantenutasi umida, la carta bibula spalmata di carbonchio che subito vi aderiva intimamente; quindi proteggeva tutto con un grosso disco di carta caoutchouc saldata sopra una specie di cercine, fatto di collodio e cotone, che si trovava già in posto da ventiquattro ore. E ciò unicamente per evitare ogni manovra, ad esperimento fatto, capace di produrre delle fenditure nella ferita.

Ed eccone i risultati:

Distanza fra la ferita ed il contagio	N° delle cavie operate	sopravvissute	morte
18 ore	2	2	—
14 »	2	2	—
10 »	2	1	1
8 »	1	1	—
6 »	2	1	1
2 »	16	10	6

Richiamando subito l'attenzione sulle esperienze nelle quali due ore sole erano corse fra la ferita e la deposizione del bacillo del carbonchio, l' O. fa osservare come ben 10 animali sono sopravvissuti definitivamente; gli altri sono morti di infezione carbonchiosa, e tre in terza giornata, uno in sesta giornata e due in ottava giornata.

In tutti questi casi è mancato sempre l'edema sottocutaneo nel territorio delle ferite ed altrove; in un solo questo erasi fatto anteriormente ai lati del torace.

Qualche volta nel far l'autopsia degli animali venuti a morte, ha potuto osservare ai bordi della ferita delle piccolissime croste di sangue, le quali arrivavano a toccare la carta bibula.

In questi casi è ovvio l'ammettere che dopo avvenuto il contatto col tessuto dei bacilli dal carbonchio, si sia avuta una nuova, per quanto piccola, lacerazione del tessuto stesso.

Una superficie ferita della cavia può dunque non essere attraversata dai bacilli del carbonchio anche quando su di essa non si sia ancora formato tessuto di granulazione; e quindi si può ritenere come non specifica di questo tessuto la difesa contro l' infezione carbonchiosa.

BIZZOZZERO E. — Osservazioni intorno alle forme mieliniche post-mortali.

Ha eseguito ricerche sopra la produzione di forme mieliniche negli organi di feto di topo conservati asetticamente alla temperatura di 37°.

Ha osservato che nella maggior parte dei tessuti ed organi esse compaiono ordinariamente 24 ore dopo morte, fuorchè nella sostanza corticale del rene, la quale dopo questo periodo o non ne contiene affatto o solo in piccola quantità e nell' epidermide ed epitelio di rivestimento della lingua i quali, anche in istati assai avanzati (rispettivamente 10-5 giorni) non ne contengono traccia.

Le forme mieliniche si possono presentare sotto diverse forme a seconda dei tessuti in cui hanno origine. Il più delle volte assumono l' aspetto di gocciole singole o formanti dei complessi, a contorni irregolari, sinuosi, che coi liquidi osmici prendono un colorito grigio o grigio-nerastro e col neutralrot un color rosso vivo : altre volte invece (specialmente nelle fibre muscolari) una buona parte di esse si presenta in forma di filamenti avvolti a spire più o meno strette, spesso regolarissime, di varia lunghezza, il cui asse ordinariamente è diretto parallelamente a quello della fibra.

Il processo di formazione delle forme mieliniche è bensì diffuso nei vari organi e tessuti, ma non si svolge uniformemente in tutti gli elementi del medesimo organo, poichè spesso si può osservare dopo 4-5 giorni di permanenza in termostato, accanto alla maggioranza degli elementi ricchi di forme mieliniche altri i quali non ne contengono traccia, quantunque presentino segni di alterazione post-mortale così avanzata che il nucleo non è più colorabile o addirittura irriconoscibile.

Le forme mieliniche nella massima parte dei casi compaiono primitivamente sul protoplasma, anche quando il nucleo si presenta ancora inalterato nella sua forma e nella sua colorabilità; solo nelle fibre muscolari qualche nucleo a membrana continua dimostra in modo evidente, accanto a granuli di cromatina, qualche forma mielinica.

Quanto alla natura chimica delle sostanze dalle quali hanno origine le forme mieliniche, l' A. non può sinora aggiungere dati notevoli di personale esperienza. Però in qualche caso in cui, sia per l'età, sia per le condizioni individuali di nutrizione del feto, i tessuti osservati subito dopo la morte contenevano del grasso in forma di goccioline, dopo alcune ore di soggiorno nel termostato negli stessi tessuti si vedevano goccie meno regolarmente sferiche, colorabili col neutralrot e che alcune di queste erano tinte in aranciato, ed infine che qualche volta una parte di una stessa goccia era gialla pallida o trasparente, mentre l'altra era più o meno intensamente colorata in rosso. Se questi quadri significhino veramente una trasformazione del grasso in mielina, l'A. non può affermare; certo essi non contraddicono tali ipotesi.

BIZZOZZERO E. — Figure mitotiche nei tessuti conservati asetticamente alla temperatura del corpo.

L' A. si è proposto di studiare la sorte degli elementi in cariocitesi dei tessuti fetali conservati asetticamente alla temperatura di 37°.

Da numerosi esami eseguiti sopra le varie parti dell' organismo è risultato che si possono riscontrare in buon numero ed in condizioni di osservazione apparentemente assai buone, figure cariocinetiche nelle diverse fasi del processo di scissione nucleare anche dopo un periodo di 75-80 ore, ma che questo fatto non è assolutamente costante, essendo occorso di trovare in alcuni feti in certi organi qualche bella mitosi persino 100 ore dopo morte, mentre negli organi corrispondenti di altri feti a periodi meno lontani dalla morte, le figure cariocinetiche erano costituite da cromosomi molto meno ben distinti.

I rapporti numerici fra i vari stadi delle mitosi che si osservano dopo tali periodi non sembrano variare sensibilmente dal normale: solo un fatto però è degno di nota, cioè che talora negli stadi avanzati (95-100 ore) accanto a forme di diaster e di piastra equatoriale già alterati stanno dei gomitoli iniziali con anse cromatiche nettamente distinte.

Le mitosi che si riscontrano dopo questi periodi sono ancora quelle che erano in atto e si sono arrestate all' istante della morte dell' animale, oppure si sono prodotte in seguito ad un' attività proliferativa post-mortale che si continua per un periodo più o meno lungo e che si è andato gradatamente spegnendo collo spegnersi della vita propria degli elementi?

L' A. non ha ancora argomenti sufficienti per risolvere la questione in modo decisivo.

Per la prima ipotesi parlerebbe il fatto che si trovano anche nei periodi più lontani dopo la morte, figure corrispondenti alle prime fasi della cariocinesi apparentemente normali accanto a nuclei in riposo ed in mitosi già notevolmente alterati; ma questo argomento non è sicuro perchè non si può escludere che anche mitosi in qualsivoglia stadio, arrestate nel loro svolgimento all' atto della morte dell' animale, abbiano potuto mantenere per lungo tempo dopo di essa, inalterato o quasi il loro aspetto.

BOSSI P. — Sulla possibilità di creare nuove superfici articolari.

L' O. ha studiato il modo di ottenere sperimentalmente una neoartrosi in un punto di elezione di una diafisi, tratto dall' interesse teorico in riguardo ai rapporti che passano tra funzione e forma, e dall' interesse pratico per ciò che si riferisce alla cura delle anchilosi,

che tali ricerche possono avere. Ricorda come studi analoghi sieno stati intrapresi da *Pfendel* e *Clumsky*, ma con criteri sperimentali a suo avviso non corretti: cosicchè sia per questo, come pel fatto che lo studio istologico venne nei lavori dei citati scrittori affatto trascurato, crede che essi abbiano lasciato insoluto il problema sia dal lato teorico, che pratico. Lo studio venne ripreso dall' O. nel Laboratorio di Patologia generale diretto dal chiarissimo prof. *Morpurgo*, istituendo una serie di esperimenti aventi per scopo di stabilire quali modificazioni avvengano sui monconi risultati dalla divisione lineare trasversa di una diafisi, quando questi monconi siano costretti a muoversi l' uno sull' altro e restino costantemente separati da un corpo liscio, non assorbibile. Per risolvere la prima questione, cioè di avere due monconi ossei obbligati a muoversi continuamente l' uno sull' altro, si ricorse, come già aveva fatto il dottor *Giani* per studiare, nello stesso istituto, l' influenza del movimento nella produzione del callo cartilagineo, alle coste, costrette a spostarsi nei movimenti di respirazione. Come materiale da interporre venne adottata la celloidina, perchè facile a foggiarsi nella forma voluta, elastica, liscia, facilmente sterilizzabile e adatta a essere compresa nelle inclusioni per l' esame microscopico.

La tecnica delle esperienze ha subìto man mano modificazioni e miglioramenti. Mentre prima ciascun moncone veniva rivestito con un cappuccio di celloidina isolato, si pensò più tardi, per impedirne l'accavallamento, di introdurre i due monconi in un tubo di celloidina diviso nel suo punto di mezzo da un diaframma pure di celloidina. Le difficoltà da superare furono molte: spesso uno dei monconi usciva dal cappuccio, qualche volta uscirono tutte e due, in modo che un risultato completo si è ottenuto finora poche volte: ma anche dagli esperimenti meno bene riusciti risultarono dei fatti, che dal punto di vista generale e teorico sono altrettanto espressivi, quanto quelli che avrebbero potuto manifestarsi in esperienze con esito completo.

A questa prima serie di esperimenti ne fu contrapposta un' altra diretta a studiare isolatamente l' azione del corpo straniero interposto fra due superfici ossee recentemente scontinuate, ma immobili l' una rispetto all' altra. Questo scopo venne raggiunto praticando nelle tibie di conigli delle intaccature arrivanti o quasi al midollo e introducendo in esse un doppio foglio di celloidina che veniva tenuto in posto da un laccio di seta circondante la diafisi tibiale.

Come animali da esperimento vennero scelti i conigli, che furono sacrificati a varii intervalli di tempo da 10 a 60 giorni. I pezzi furono fissati in liquido di *Zenker*, decalcificati colla miscela picro-cloridrica, inclusi con celloidina e colorati coll' ematossilina ed eosina.

Le esperienze sono tuttora in corso ed io riporterò il loro numero totale insieme ai risultati ultimi e dei periodi più lontani nel lavoro

definitivo, limitandomi qui a ciò che ho potuto riscontrare nei preparati derivanti da animali sopravvissuti da un minimo di 10 fino ad un massimo di 60 giorni.

Negli *esperimenti sulle coste* si osservò che la celloidina rimane come corpo straniero indifferente a contatto con l' osso ed è perciò capace di impedire anche dopo un tempo assai lungo la riunione dei monconi. In quelle esperienze nelle quali i monconi erano restati incappucciati dalla celloidina pur non essendo perfettamente affrontati, ma accavallati e toccantisi per una certa estensione colle superfici laterali, si vide che nel punto in cui i monconi si muovevano l' un contro l' altro, restando divisi dalla celloidina, qui dal periostio proliferato si era prodotto e concretato un tessuto cartilagineo con cellule piccole, ovali, col maggior asse parallelo alla superficie e diviso da una sostanza fondamentale acidofila, con i caratteri dunque delle parti più superficiali delle cartilagini articolari. Il resto dell'estremità del moncone sebbene involto da celloidina e soggetto a spostamenti analoghi a quelli della parte rivestita di cartilagine, ma non allo sfregamento contro la superficie resistente dell' altro moncone, non mostrò mai sviluppo di cartilagine, ma apparve, a seconda del tempo trascorso dall' operazione, ora rivestito di periostio ingrossato e di trabecole osteoidi, ora chiuso da lamine di osso compatto.

Un comportamento del tutto analogo a questo si verificò per tutta l' estensione delle due estremità dei monconi in quei casi nei quali per essere scivolato l' uno dei monconi o tutti e due fuori dei cappucci, avvenne la riunione loro per mezzo di masse di callo. In tali circostanze il movimento ebbe una durata temporanea e se pure avvenne, come è probabile, la formazione di cartilagine, questa scomparve e rispettivamente si ossificò quando lo sfregamento dei monconi venne a mancare.

In un caso poi nel quale i due monconi usciti dai cappucci rimasero uniti per una robusta cicatrice fibrosa, dopo 50 giorni dalla operazione trovai un nodulo di cartilagine, ma ben diverso per la struttura da quelli trovati nei primi casi; con cellule globose, raccolte in capsule madri e immerse in una sostanza fondamentale basofila, tale dunque come siamo soliti di trovare in qualsivoglia nucleo di cartilagine ialina, nei calli di fratture.

La serie delle esperienze di interposizione di lamine di celloidina in perdite di sostanza ossea i cui margini erano fissi e distanti l'uno dall' altro, ha confermato pienamente il concetto che al movimento sopra una superficie resistente e liscia vada attribuita la formazione di cartilagine, simile a quella articolare, sui monconi di frattura; poichè in tutte le esperienze di questa serie, dopo periodi di pochi giorni, come dopo due mesi dall' operazione, mancò la formazione di cartilagine sui monconi, sebbene il periostio proliferato fosse penetrato fra

la celloidina ed i margini della perdita di sostanza. Negli stadi più lontani dall' operazione questi margini apparivano ricoperti da una lamina ossea compatta di nuova formazione al contatto immediato colla celloidina.

Dalla somma dei risultati fin qui ottenuti si può dedurre che sotto l' influenza di uno sfregamento continuato contro una superficie liscia e resistente, il tessuto neoformato sull' estremità dei monconi di frattura di ossa lunghe può concretarsi in uno stato di cartilagine che non ha tendenza all' ossificazione, e che è costituito in modo simile a quello che riveste le estremità articolari. L' applicazione pratica di questo principio non può mancare quando con tecnica opportuna si siano effettuate le condizioni fondamentali del processo.

SISTO P. — Sui processi inflammatori delle membrane sinoviali.

Oggetto del mio studio fu la reazione delle membrane sinoviali agli agenti irritanti più varî per natura e per intensità. A questo scopo io ho introdotto nella capsula delle grandi articolazioni del coniglio: soluzioni di sostanze chimiche (liquido di *Lugol,* tintura di iodio, essenza di terebentina, nitrato d'argento), sostanze finamente granulari (licopodio, carminio), ora sospese in menstruo fisiologico ora nelle predette soluzioni irritanti, corpi estranei di varia natura (spugna, sambuco) organi parenchimatosi di animali della stessa specie e di altre specie (cane, cavia, ratto), soluzioni di estratti di organi parenchimatosi di varî animali.

I risultati delle mie esperienze così si possono in breve riassumere:

I. Gli agenti chimici fortemente irritanti provocano una infiammazione a decorso acutissimo a tipo necrotico-emorragico.

II. Gli agenti chimici fortemente diluiti, dànno luogo in primo tempo ad enorme accumulo di globuli bianchi, poi alla riparazione con connettivo di neoformazione quasi senza intervento di elementi plasmacellulari.

III. Le sostanze finamente granulari (carminio) vengono inglobate dai leucociti e da cellule connettive che attivamente si rinnovano per cariocinesi, attorno alle quali si ha un accumulo (8 giorni) di plasmacellule tipiche, analogamente a quanto si osserva nelle milze con deposito di pigmento melanico o di carbone.

IV. I granuli più grandi (licopodio) vengono circondati ed isolati da fibroblasti e da cellule giganti falciformi, polinucleate con scarso intervento di plasmacellule.

V. Le sostanze granulari imbevute di agenti chimichi irritanti, provocano un processo flogistico identico per natura, ma molto più intenso e più celere per decorso.

VI. Le sostanze porose vengono invase dagli elementi del neoplasma infiammatorio, le une completamente (spugna) le altre solo alla periferia (sambuco). Nelle trabecole del corpo estraneo e nel tessuto sottoposto cui questo aderisce si osservano dapprima i globuli bianchi poi i fibroblasti e plasmacellule in discreta quantità.

VII. Gli innesti omoplastici attecchiscono, e gli organi innestati, quantunque vengono in qualche parte, invasi da globuli bianchi si conservano vitali per molto tempo, avvolti da una capsula connettiva per cui passano i vasi nutritizi.

VIII. Gli innesti eteroplastici non attecchiscono, il loro tessuto cade in necrosi, e rimane nel cavo articolare allo stato di corpo libero assumendo una forma ovalare, appiattita sotto l'influsso dei movimenti e delle pressioni cui è sottoposto. La membrana sinoviale reagisce ad essi intensamente, e questo presenta di speciale, che mentre i varî momenti del processo flogistico, infiltrazione di leucociti, formazione di fibroblasti, infiltrazione di linfociti sono moderati per intensità, invece raggiunge il massimo la produzione plasmacellulare, che procedendo dalle pareti vasali dà luogo alla formazione di un vero plasmoma.

IX. Le soluzioni di estratti di organi parenchimatosi eteroplastici, mentre dànno luogo ad intensissima infiltrazione di leucociti e formazione di fibroblasti, dànno invece molto scarsa reazione plasmacellulare.

In egual modo si comportano corpi estranei (licopodio) imbevuti di queste sostanze, dimostrando a mio avviso, che la intensissima reazione plasmacellulare non è legata ad un'azione passiva dei corpi innestati, ma è dovuta alle sostanze chimiche che si liberano dall'autolisi di questi organi.

LUMBROSO U. — Sulla funzione del pancreas nell'assorbimento delle sostanze alimentari.

Da alcuni anni ho iniziate varie ricerche sui fenomeni del ricambio alimentare; ed in particolare, sulla funzione che in questi esercita il pancreas.

Senza fermarmi sui particolari delle esperienze, esporrò concisamente le conclusioni tratte dai risultati delle medesime.

La legatura e recisione dei due dotti escretori, nel pancreas del cane non disturba gran che l'assorbimento alimentare.

La dispersione all'esterno della secrezione pancreatica mediante fistola permanente alla *Pawlow*, pure non disturba profondamente l'assorbimento.

L'estirpazione del pancreas, già precedentemente operato di legatura e recisione dei dotti, è immediatamente seguìta da gravi disturbi dell'assorbimento alimentare; presso a poco uguali a quelli che già erano

stati constatati dopo l'estirpazione del pancreas normale (perdita nelle feci dal 40 °/₀ al 60 °/₀ degli idrati di carbonio e proteidi, e di grasso in quantità presso a poco uguale all'alimentare).

L'estirpazione del pancreas, già operato di fistola permanente, è pure seguìta più o meno prontamente dagli stessi disturbi.

Da questi fatti risulta, che il pancreas, non segregante nell'intestino, esercita nell'assorbimento alimentare, un'influenza corrispondente a quella esercitata dal pancreas normale; influenza poi, che, come risulta dalle ricerche sui cani a fistola permanente, può essere completamente disgiunta dalla funzione secretoria esterna del pancreas.

Essendomi proposto di studiare il meccanismo per cui il pancreas coi dotti legati può influire favorevolmente nell'assorbimento alimentare, volli verificare se con questa operazione si determinasse: o l'accentuazione delle attività enzimatiche delle altre secrezioni che ancora si versano nel tubo digerente, o il sorgere in esse di attività non possedute normalmente, per modo che le speciali attività del secreto pancreatico mancante, fossero in tal guisa vicariate.

A questo ordine di ricerche era tanto più indotto, in quanto che per comune ammissione, si ritiene che l'influenza esercitata dal pancreas normale nell'assorbimento alimentare, sia dovuta alle speciali attività della sua secrezione esterna.

Perciò io ho eseguite delle ricerche sulla saliva, succo enterico di cani prima normali e quindi operati di legatura e recisione dei dotti pancreatici; nonchè sulla bile di cani normali e di altri così operati.

Da tutte le mie ricerche risultò che: dopo la legatura e recisione dei dotti pancreatici nei cani, non si accentuano le esistenti attività enzimatiche, e non se ne creano delle nuove nei secreti che ancora si versano nel tubo digerente.

Dopo tale constatazione, acquistava speciale interesse il fatto che negli animali così operati, si mantiene normale o quasi l'assorbimento, poichè veniva ad indicarci che il fenomeno della digestione ed assorbimento alimentare può essere influenzato da speciali fattori, completamente indipendenti dalle attività enzimatiche che nel tubo digerente si trovano.

Le perturbazioni poi dell'assorbimento alimentare, che insorgono dopo l'estirpazione del pancreas già precedentemente operato, non sono giustificate da una diminuzione delle attività enzimatiche delle secrezioni che ancora si versano nel tubo digerente.

Queste non solo conservano, ma accentuano, e persino acquistano nuove attività (per esempio, la bile del cane normale o a dotti pancreatici legati non è amidolitica; lo diviene, e notevolmente nel cane spancreatizzato).

Le mie ricerche, dalle quali risulta che sostituendo nel vitto di cani spancreatizzati, al grasso neutro, acido grasso o sapone (sostanze

le quali rappresentano appunto il risultato dell'azione lipolitica del secreto pancreatico sul grasso neutro, nel tubo digerente) non si modifica il percentuale di grasso nelle feci; confermano che i disturbi osservati dopo l'estirpazione del pancreas non sono dipendenti soltanto dalla mancanza del secreto pancreatico nel tubo digerente.

I disturbi insorgenti dopo l'estirpazione del pancreas coi dotti legati non si possono spiegare colla teoria formulata per i medesimi disturbi osservati dopo l'estirpazione del pancreas normale, (mancanza nell'intestino delle attività enzimatiche del secreto esterno) non solo, ma al lume dei risultati che siamo venuti esponendo, questa teoria non mi sembra più sufficiente a spiegare completamente il sopravvenire dei disturbi dopo l'estirpazione del pancreas normale. Bisogna riconoscere al pancreas un'altra funzione, oltre la secretoria esterna, la quale è necessaria perchè si compia l'assorbimento alimentare.

* * *

Come è noto, al pancreas si attribuisce, oltre la sua funzione secretoria esterna, un'altra funzione, la quale favorisce l'utilizzazione degli idrati di carbonio, quando questi sono assorbiti.

Osservazioni da me fatte, che espongo concisamente, vengono ad indicarci che il pancreas possiede altre funzioni non ancora note.

Io ho avuto sovente occasione di constatare che animali morti vario tempo dopo l'estirpazione del pancreas, presentavano molto ben conservato il pannicolo adiposo sottocutaneo ed il grasso addominale, e delle cospicue infiltrazioni di grasso in vari organi (rene, fegato) anche se dopo l'atto operativo, avessero assunto poco o nessuno alimento.

Avendo poi eseguite ricerche sul ricambio materiale in animali privi di pancreas e digiunanti, verificai in qualche caso che la diminuzione di peso da questi sofferta era quasi completamente giustificata dalla distruzione delle sostanze albuminoidee, dimostrata dal contenuto in azoto delle urine.

Da queste ricerche risulta che gli animali spancreatizzati sono meno atti ad utilizzare il grasso del loro organismo.

Io ho poi potuto constatare, dopo l'estirpazione del pancreas; in qualche caso un'emissione di grasso nelle feci, assai superiore in peso al grasso alimentare, la quale continuava anche durante un periodo di digiuno; in altri casi, nei quali il grasso delle feci corrispondeva in peso all'alimentare, somministrando grassi a bassissimo punto di fusione (acido oleico, olio mandorle dolci) il grasso delle feci aveva un punto di fusione assai superiore. La comparsa in questi casi di grasso nelle feci, in quantità uguale all'alimentare, non si può più interpretare come l'espressione dell'eliminazione di tutto il grasso alimentare, ma si deve ammettere, che in parte almeno provenga dall'organismo.

La eliminazione di grasso, cospicua al punto di elevare il grado di fusione del grasso delle feci, e persino di aumentare il peso di tale grasso, indicherebbe, a mio avviso, che l'organismo si sbarazza pel tubo digerente, di una sostanza che non riesce facilmente ad utilizzare; (accentuando forse l'eliminazione di grasso che avviene normalmente pel tubo digerente, ma della quale, per lo più non si tien conto a causa della sua esiguità) come già era stato notato, per quanto, per vie differenti, per gli idrati di carbonio.

Io ritengo che l'influenza esercitata dal pancreas coi dotti legati nell'assorbimento alimentare, si debba connettere alla funzione interna di questa ghiandola che favorisce l'utilizzazione degli alimenti.

È noto che dopo la legatura dei dotti pancreatici, e dopo l'estirpazione del pancreas, sono stati notati varî fenomeni. Così dopo la legatura dei dotti, secondo *Lépine* si osserva un notevole aumento del potere glicolitico del sangue, secondo *Hédon*, gli animali dimagrano malgrado una abbondante alimentazione, dopo l'estirpazione, si nota un rapido aumento del contenuto in zucchero del sangue, glicemia, ecc. ecc.

Esponendo un'opinione, alla quale non posso, per ora, che dare il valore d'una semplice ipotesi perchè non ho ancora terminate le ricerche a tale scopo iniziate, io ritengo probabile che le speciali condizioni interne consecutive alla legatura dei dotti pancreatici, favoriscano sia pure indirettamente, l'assorbimento alimentare, in modo da permettere che questo si compia anche quando scarsi e deboli sono gli enzimi che si trovano nel tubo digerente; e che al contrario, le speciali condizioni interne create dalla mancanza del pancreas, ostacolino, sia pur sempre indirettamente, l'assorbimento, la digestione degli alimenti.

VANZETTI e PARODI. — Encefaliti sperimentali in rapporto all'origine delle plasmacellule.

Scopo delle nostre ricerche fu quello di studiare l'origine delle plasmacellule in un più chiaro e netto campo di osservazione, ove la particolare costituzione istologica del tessuto permettesse di riconoscere più esattamente i rapporti genetici fra la tipica plasmacellula ed i veri elementi costituenti il neoplasma infiammatorio. Abbiamo a tal fine scelto il parenchima cerebrale, come quello, che avendo per impalcatura di sostegno non l'ordinario connettivo ma il tessuto neuroglico, consentiva di scindere nell'evoluzione del processo flogistico la partecipazione del connettivo stesso da quello degli elementi di emigrazione e degli elementi vascolari. Furono determinati sperimentalmente nel coniglio vari processi flogistici cerebrali, adoperando quelli stessi stimoli, che in mano d'altri AA. avevano servito alla produzione del neoplasma infiammatorio e allo studio della plasmacellula: si ricorse quindi all'iniezione di bacillo di *Friedländer (Foà)*, e a quella di tere-

bentina, di jodio, di carbone, cercando di graduare successivamente lo stimolo così da ottenere in prevalenza delle forme flogistiche ad andamento sub-acuto.

Prescindendo dalle metamorfosi regressive degli elementi nervosi, noi abbiamo essenzialmente notato dapprima la comparsa di pochi leucociti polimorfi e successivamente la proliferazione delle cellule di nevroglia e delle cellule periteliali; queste ultime in particolar modo prendevano parte attivissima al processo flogistico, andavano aumentando di volume, arricchendosi di protoplasma a reazione nettamente basofila, si moltiplicavano per cariocinesi e potevano talora simulare una forma di plasmacellule: dapprima si disponevano lungo la parete vasale circondandola a guisa di anello, poi proliferando si spingevano nel tessuto circostante e probabilmente esercitavano anche una funzione fagocitaria.

Certo si è che nella serie di esperienze finora intraprese non ci fu mai dato di riscontrare la tipica infiltrazione linfocitaria, che caratterizza in altri tessuti il processo infiammatorio, nè mai finora abbiamo riscontrato la comparsa degli accumuli di plasmacellule, come con gli stessi stimoli si ottenne nel fegato, nel rene, nel midollo delle ossa, ecc. Ora poichè sangue e linfa circolano nel cervello come in altri tessuti, il reperto ottenuto tenderebbe ad escludere che le plasmacellule abbiano origine ematogena, nel mentre l'aver riscontrato proliferazione degli elementi periteliali connettivi senza la comparsa di plasmacellule, deporrebbe pure per l'indipendenza delle plasmacellule anche da tali elementi.

La mancanza invece dell'infiltrazione linfocitaria parallelamente all'assenza di plasmacellule ci fa pensare se a quello, in armonia al concetto di *Ribbert* e di *Foà*, si debba attribuire l'origine degli elementi in parola sia che lo stimolo da noi usato non abbia eccitato alla proliferazione il linfocita istiogeno del connettivo perivasale, sia che tale linfocito manchi realmente nei vasi cerebrali del coniglio.

Però un reperto fornitoci recentemente dalla patologia umana ci fa ancora riserbati nel formulare una conclusione assoluta: in due casi di encefalite tubercolare ci fu dato di riconoscere accanto al granuloma specifico l'infiltrazione parvicellulare e la comparsa di plasmacellule.

Vogliamo perciò completare le nostre ricerche tentando l'iniezione nel cervello di bacilli e di tossine tubercolari e studiare successivamente l'evoluzione del processo in seguito a tale stimolo.

Discussione.

GUIZZETTI. Ricordo che nell'anatomia patologica umana le cellule plasmatiche si osservano nella periencefalite della paralisi generale progressiva.

Nel campo sperimentale io ho trovato delle cellule che pei caratteri loro assimilerei alle cellule plasmatiche in mieliti provocate nel cane con iniezioni di stafilococco piogene aureo e le vidi da 9 a 35 giorni. La forma della cellula è tipica, invece non lo sono forse egualmente le granulazioni, che sono molto fini ed il nucleo. Sono disposte attorno ai vasi e si vedono anche lontane dai vasi, ed io rimasi in dubbio se farle provenire dai periteli o invece dagli elementi di emigrazione, benchè in fondo propenda per quest' ultima interpretazione.

VANZETTI. Io mi riferisco alla plasmacellula tipica di *Marchalski* cioè fornita di un nucleo eccentrico con cromosomi raggiati, spazio chiaro perinucleare ecc.: questa plasmacellula tipica si differenzia dalla cellula periteliale proliferata per i caratteri del nucleo ed io non ho finora veduto punti di passaggio fra l' uno e l' altra.

MORPURGO. Accenna ad un caso identico osservato.

VANZETTI. Sono lieto che anche il prof. *Morpurgo* abbia osservato un caso analogo al mio, ed è appunto per tale ragione che io ho fatto un' eccezione al mio lavoro, e mi propongo di vedere se coll' iniezione di bacilli e di tossine tubercolari si provocherà anche nel coniglio la comparsa di plasmacellule.

PARODI. Io devo accennare al fatto che nelle esperienze note ci siamo sempre riferiti alla plasmacellula tipica di *Marchalski*.

FOÀ. La diversità di risultati fra il prof. *Guizzetti* e i dottori *Vanzetti* e *Parodi*, e fra questi e il reperto anatomo-patologico dell' uomo possono anche essere spiegati dalla diversa azione specifica esercitata dall' agente irritante rispettivamente negli animali e nell' uomo. Le osservazioni e gli esperimenti hanno bisogno di essere completati con virus che nell' uomo determinano di certo la formazione di plasmacellule. Queste devono essere enunciate solo nel caso che presentino tutto l' insieme dei caratteri istologici precisi, altrimenti se ci si fonda solo all' ingrosso sull' apparenza del protoplasma basofilo, si può ingenerare confusione.

PARODI U. — Di un tumore paraipofisario.

Il tumore venne osservato in una donna di anni 65: è noto che essa ricoverata nella sezione Invalide dell' ospedale Cottolengo (Torino) per cecità e sordità, morì per pleuropneumonite destra. È noto ancora che la donna non presentò mai clinicamente nessun altro sintomo degno di osservazione. All' autopsia (il reperto completo qui non riferisco per brevità) il tumore della regione ipofisaria e la pleuropneumonite fibrinosa a destra risultarono come i fatti più salienti. La tiroide ridotta di volume, presso ad aree calcificate e fibrose, dimostrava zone di tessuto funzionante, ricco di sostanza colloide così come dimostrò l' esame

istologico; nessuna metastasi viscerale: nessuna alterazione del sistema osseo si riscontrò. Il tumore assai grosso occupava tutta la sella, che aveva dilatata e moderatamente assottigliandosi si spingeva all'innanzi tra la superficie inferiore del lobo frontale di destra, e la superficie durale corrispondente della base ossea corrispondente. Non contraeva interne aderenze nella sua posizione extrasellare nè colle pie meningi nè colla dura basale; più intima aderenza dimostrava invece colla superficie ossea della sella turcica, che in alcuni punti appariva leggermente erosa: l'osso, però non dimostra fatti evidenti di partecipazione al processo neoplastico; nè aderente era il tumore colla base del cervello, eccezione fatta di un punto ristretto al dinanzi dei corpi mammillari ancora evidenti. Schiacciato atrofico il chiasma; tortuose, pervie le carotidi; evidente, compresso, sebbene impegnato in parte nel tumore il III paio. Nessun fatto endocerebrale degno di nota. Normale il pavimento del III ventricolo: normali le pie meningi e la dura in tutto l'ambito encefalico. Il tumore ben delimitato da ogni lato da una sottile capsula connettiva, molle di consistenza, uniformemente grigio-roseo al taglio, fissato in formalina al 10 °/₀ e successivamente in acido cromico al 0,5 °/₀, colorato nelle singole sezioni con ematossilina ed eosina, o con ematossilina secondo *Heidenhein*, o coll'alizarina-bleu e toluidina secondo *Benda*, dimostrò i seguenti particolari istologici: in tutti i punti esaminati s'impone all'osservazione un gran numero di vasi sanguigni più o meno dilatati, a pareti esilissime, costituite da un semplice strato endoteliale, ripieni di sangue, che formano la trama di sostegno degli elementi neoplastici. In taluni casi si osserva una degenerazione ialina delle pareti dei capillari. Gli elementi neoplastici, di forma ora cubica alta, ora poligonale, a seconda dei rapporti reciproci, si dispongono radialmente, a più strati intorno alla parete di ogni singolo capillare, e riempiono gli spazi interposti tra ogni singolo capillare e l'altro. Il protoplasma di questi elementi si colora uniformemente in rosa coll'eosina, dimostra dei granuli col metodo di *Heidenheim*, e finemente granuloso, colorato in rosso cupo, secondo il metodo di *Benda*. Granulazioni vere acidofile (secondo *Benda*) non furono osservate mai; e quei granuli che meglio si impongono col metodo *Heidenheim*, non si colorano nettamente poi col metodo di *Benda*. In un fatto che corrisponde a quello, nel quale macroscopicamente si notavano più intime aderenze colla base del cervello dinanzi ai corpi mamillari, in tagli seriati si riuscì a riconoscere i residui della ipofisi, schiacciata, ridotta ad un esile strato, aderenti alle capsula connettiva del tumore; gli alveoli del tessuto ipofisario residuo, sono allungati, sì che gli elementi si dispongono in fibre sottili; questi elementi si dimostrano sempre o privi, o con scarsissimi granuli; non si notarono vere cellule cromofile. Sebbene ricercato non fu possibile riconoscere ancora il residuo del lobo posteriore della ipofisi. I residui del lobo anteriore son nettamente se-

parati per una barriera connettiva degli elementi neoplastici; e forme di passaggio tra gli uni e gli altri non vennero osservate.

Si tratta quindi di un tumore a tipo periteliomatoso, che sviluppatosi nella regione della sella, ha sollevato in alto verso il cervello e compresso la ipofisi, riscontrato in una donna non acromegalica. Io non oso pronunciarmi sul punto d'origine del tumore, perchè ciò equivarrebbe a ripetere le ipotesi emesse sulla origine, sulla natura dei periteliomi, tumori non bene ancora classificati (*Ribbert-Borst*). Escludo, in base a dati di fatto che gli elementi neoplastici derivino dagli elementi della ipofisi; e confermo, in base al mio contributo casistico, che i tumori della regione ipofisaria e dell'ipofisi nei non acromegalici sono istologicamente differenziabili dai tumori ipofisari degli acromegalici.

Discussione.

BONOME. Osserva che il caso descritto dal *Parodi* rientra nella categoria di quelli dei tumori paraipofisari i quali non si accompagnano coll'acromegalia. Trova interessante il reperto istologico dell'atrofia dell'ipofisi ed ammette che probabilmente ulteriori esami portati sulle pareti periferiche di quest'organo riusciranno a dimostrare la presenza di elementi cromofili molto ricchi di granuli, quasi in forma compensativa.

PARODI, risponde che nei resti dell'ipofisi vennero osservate cellule prive o con scarsi granuli. Vere cellule cromofile non esistevano.

MOTTA COCO A. — Osservazioni culturali sul bacillo della morva.

Le ricerche, i cui risultati sono l'obbietto di questa breve nota, sono state instituite per due considerazioni principali:

1° Il diportamento della virulenza del bacillo della morva nei comuni terreni di cultura, essendo stato confermato da tutti gli autori che esso la perde con gran facilità, tanto da essere costretti a fare il passaggio in animali sensibili per conservarlo virulento. D'altra parte i bacilli nelle stesse culture artificiali non solo si attenuano, ma anche possono perdere la loro vitalità; si è anche per questa ragione obbligati, almeno ogni settimana, a farli passare per gli animali, e poscia eseguirne il trapianto.

Una tale proprietà del bacillo della morva ha probabilmente influito a creare una volta delle incertezze nella preparazione della malleina e nel valutarne gli effetti, dico una volta, perchè dopo i metodi proposti dal *Bonome* e adottati in seguito largamente dai suoi allievi e da altri osservatori, il problema appare definitamente risoluto.

2° La grande varietà morfologica che i bacilli in genere, e certi in specie, possono assumere, coltivandoli in varî terreni nutritivi. Un vero e proprio polimorfismo, accompagnato o meno da differenti gradazioni di virulenza, si è rinvenuto per il *b. coli*, streptococco piogeno, bacilli cromogeni, bacillo tubercolare, bacillo della difterite, ecc. (*Burci*, *Ohlmacher*, *Schoettelius*, *Laurent*, *Genard*, *Charrin*, *Wasserzug*, *Strauss*, *Babel*, *Fischel*, *Baccarini*, *Saul*, ecc.).

Tali questioni, dalle quali altre ne provengono di non dubbia importanza pratico-scientifica, mi han fatto iniziare uno studio in proposito, inteso a portare un contributo su l'argomento.

Ho utilizzato per le mie indagini una cultura in agar che mi è cortesemente pervenuta dall' Istituto d'Igiene dell'Università di Roma. Il materiale era abbastanza virulento, perchè l'iniezione sottocutanea di esso praticata ad una cavia maschio dava dopo *12* giorni lo sviluppo di un tumore nel luogo dell'innesto, di altri nelle regioni vicine, di un notevole turgore nei testicoli e nelle glandole linfatiche. L'animale moriva dopo *16* giorni, e all'autopsia si riscontrarono negli organi interni le note classiche dell'infezione morvosa.

Dalla cultura madre feci il trasporto in agar semplice, agar glicerinato, patata, brodo, (semplice, con glucosio, glicerinato) gelatina (aumentando notevolmente la percentuale della gelatina), gelosio. In tutti i terreni di cultura ebbi il rapido sviluppo del bacillo con i caratteri macroscopici noti per questo microrganismo. Ho quindi fatto la prova della virulenza sempre sulle cavie.

Senza riferire in dettaglio le molteplici esperienze, posso dire che ottenni costantemente un reperto negativo con il materiale tratto dalle culture in patate, brodo, gelatina, gelosio, anche quando si usavano animali giovanissimi, e si praticavano inoculazioni intraperitoneali, tanto consigliate da *Strauss*, per ottenersi un effetto pronto.

All'opposto le iniezioni sottocutanee di cultura in agar davano l'infezione, con un periodo d'incubazione variabile da *8-12* giorni, capace a ridursi a *6-8* giorni con le inoculazioni intraperitoneali; con il materiale proveniente dall'agar glicerinato gli animali s'infettavano rapidamente, e l'ingrossamento dei testicoli appariva dopo *3-4* giorni dall'inoculazione intraperitoneale.

Avendo messo in chiaro la relazione tra la virulenza del bacillo e la sua provenienza dalle varie culture, volli sempre più accertarmene tentando una riprova dei primi fatti constatati. Cioè, eseguii gli innesti nell'agar e agar glicerinato, usufruendo del materiale coltivato nel brodo, patate e gelosio. I risultati riconfermarono le prime esperienze.

Un terzo ordine di ricerche ho fatto per stabilire approssimativamente il tempo necessario per aversi l'attenuazione del bacillo nelle coltivazioni in agar e agar glicerinato. Mi risultò che anche in queste culture i bacilli perdono presto la loro virulenza, ma relativamente

molto tardi la vitalità: dopo dodici giorni le inoculazioni intraperitoneali rimanevano inefficaci, mentre sino a tre settimane i trapianti non si presentavano sterili.

Per quanto riguarda le variazioni morfologiche del bacillo, han fermato unicamente la mia attenzione le alterazioni caratteristiche di esso, quando si coltivava nel brodo, brodo con glucosio o glicerinato: la vacuolizzazione del batterio, vacuoli disposti in modo da dargli una apparenza di catena di cocchi; la tenue o mancata colorabilità con la fucsina.

Dai fatti esposti non credo si possa trarre per ora alcuna conclusione, anzi i risultati ottenuti bisogna riferirli con un certo riserbo. Avendo lavorato con un solo esemplare di bacillo, occorre estendere le esperienze con altri tipi; solo allora potrà esser dato di concludere, assegnando a questi primi risultati un valore assoluto, ove essi verranno riconfermati, o un valore relativo, se resteranno isolati: in questo secondo caso lo studio compiuto potrà forse indicare che esistano differenti varietà di bacillo della morva, e probabilmente ad esse saranno da riferirsi le svariate apparenze del processo morboso che si riscontrano in clinica.

Discussione.

BONOME. Fa osservare all'O. come il terreno nutrizio rappresentato dal brodo glicerinato non determini l'attenuazione della virulenza del bacillo della morva e che la comparsa di vacuoli nel bacillo coltivato in brodo non sia l'espressione di una diminuzione dell'attività patogena, poichè nel brodo glicerinato alcalino il bacillo specifico è solito presentare di queste forme.

MOTTA COCO. Ringrazia il prof. *Bonome* per il suo cortese interessamento, e gli esprime il dubbio che possano avere agito condizioni differenti nelle due serie di esperienza. La virulenza delle brodo-culture constatata dal prof. *Bonome*, poteva dipendere da bacilli virulenti tratti da poco tempo dagli animali sensibili per la morva; nelle inoculazioni inefficaci eseguite da lui si usufruiva di una cultura in brodo, praticata con materiale proveniente da culture in agar e agar glicericato.

Seduta antimeridiana del 28 Aprile.

Presidenza BONOME.

Sono presenti i Soci: E. Marchiafava, G. Guarnieri, A. Bonome, A. Fabris, P. Sisto, G. Soti, R. Giani, E. Centanni, A. Monti, P. Guizzetti, A. Bignami, N. Pende, S. Sereni, A. Motta Coco, G. Scagliosi, C. Golgi, P. Foà, G. Banti, A. Negri, N. Tiberti, A. Franchetti, U. Lombroso, A. Ferrari, R. Galeazzi, M. Segàle, G. Vaselli, G. Pellizzi, G. Marchetti, R. Vigliani, E. Ravenna, G. Cagnetto, P. Kaufmann, G. Fichera, R. Ugolini, A. Nazari.

BANTI G. — Contro l'esistenza della splenomegalia con cirrosi epatica. (Malattia del *Banti*).

Come tipo nosografico distinto sono stati elevati dubbi: da alcuni (*Albu*, *Naunyn* ecc.) è stato creduto che si trattasse di una cirrosi atrofica ordinaria del fegato con ipersplenomegalia; da altri (*Lereboullet* e *Gilbert*) che si trattasse d'una cirrosi biliare ipersplenomegalica. Queste opinioni contrarie sono dipese dal fatto che si sono considerati come malattia del *Banti* molti casi che non lo erano. Di più, data la difficoltà della diagnosi clinica, nel discutere questo punto si deve tenere conto soltanto dei casi corredati da completi esami microscopici:

La malattia del *Banti* ha per caratteri clinici:

1° un primo periodo *anemico*, caratterizzato dalla splenomegalia con consecutiva anemia, ma con funzioni epatiche ed intestinali normali: può durare 10 e più anni;

2° un secondo periodo *intermedio*, caratterizzato dagli incipienti disturbi epatici: dura in generale pochi mesi;

3° un terzo periodo *ascitico*, caratterizzato dall'impiccolimento del fegato e dall'ascite; può esistere una lieve colorazione sub-itterica, come nelle cirrosi atrofiche volgari, mai itterizia. Questo periodo dura un anno circa;

4° la mancanza di qualunque *dato etiologico* riconoscibile.

I caratteri anatomo-patologici sono:

1° la *splenomegalia*: la milza pesa spesso kilogr. 1-1,500. Con l'esame microscopico si trova:

a) la sclerosi dei follicoli malpighiani, che comincia intorno all'arteria e si estende alla periferia;

b) un ingrossamento del reticolo della polpa, con restringimento delle vene;

c) un' alterazione delle cellule della polpa.

Le alterazioni spleniche si ritrovano con gli stessi caratteri nei tre periodi della malattia.

2° le *alterazioni epatiche*. Nel terzo periodo il fegato macroscopicamente e microscopicamente è simile a quello della cirrosi atrofica alcoolica: è costante l' endoflebite sclerotizzante dei rami portali. Nel secondo periodo si trova una cirrosi incipiente, con punto di partenza dai rami portali e con integrità dei vasi biliari. Nel primo periodo il fegato è o normale o presenta fenomeni degenerativi delle cellule epatiche.

3° l'*endoflebite sclerotizzante della splenica*, la quale non è costante, benchè molto frequente. Nel primo periodo è esclusivamente limitata alla splenica, nel terzo può essere estesa anche alle mesenteriche, ma è più intensa nella splenica.

Le alterazioni spleniche nella malattia del *Banti* sono molto diverse da quelle esistenti nella cirrosi epatica volgare e nella cirrosi biliare splenomegalica:

a) nella cirrosi epatica volgare si trova una stasi, spesso enorme, nella polpa splenica; il reticolo della polpa o non è ingrossato o lo è in modo meno intenso che nella malattia del *Banti*; i follicoli non sono sclerosati e le loro alterazioni cominciano dalla periferia per estendersi verso l' arteria;

b) nella cirrosi biliare splenomegalica si ha pure una forte iperemia della polpa.

Da questi fatti si può concludere:

1° la cirrosi epatica, nella malattia del Banti, non è d' origine biliare, perchè i vasi biliari sono sani e si ha l'endoflebite sclerotizzante dei rami portali;

2° la splenomegalia esiste con i medesimi caratteri, sia che il fegato abbia una cirrosi avanzata, sia che abbia una cirrosi incipiente, sia che apparisca sano: dunque la splenomegalia non dipende dalle lesioni epatiche, ma è primitiva;

3° clinicamente e anatomicamente l'organo che per il primo si rivela malato è la milza.

Questi fatti ridussero l'O. a sospettare che la splenopatia rappresentasse le lesioni iniziali, e che dalla milza alterata partissero sostanze chimiche tossiche aventi un'azione *anemizzante* e *cirrogena*: l'esistenza dell' endoflebite splenica gli sembrò appoggiare l' ipotesi. Perciò propose la *splenectomia*, che avrebbe tolto il focolaio morbigeno.

Finora l'O. ha fatto eseguire 7 volte la splenectomia con i seguenti resultati:

a) 2 volte nel 1° periodo con 2 guarigioni.

b) 3 volte nel 2° periodo con 2 guarigioni ed 1 morto;

c) 2 volte nel 3° periodo con 2 morti.

Nei 2 casi operati nel 2° periodo e guariti, il chirurgo (prof. *F. Colzi*) potè, durante l' operazione, accertare lo stato lievemente granuloso del fegato. In 1 caso l' operazione fu eseguita il 1° agosto 1896, nell' altro il 25 gennaio 1903. Ambedue gli operati (due donne) si trovano oggi in ottima salute, e la lesione epatica si è completamente arrestata.

Nei due casi operati nel primo periodo, l' anemia è guarita in modo perfetto dopo la splenectomia: l' operazione fu fatta in un caso il 7 giugno 1895, nell' altro il 31 luglio 1904.

I resultati della splenectomia sono dunque chiarissimi, e stanno in appoggio incondizionato con l' idee dell' O. sulla splenomegalia con cirrosi epatica.

Discussione.

FOÀ, ringrazia il collega *E. Banti* di avere portata la sua autorevole parola al Congresso dei Patologi in merito alla malattia da lui descritta, e che porta meritamente il suo nome. Certo che le discussioni fatte intorno alla malattia di *Banti* in questi ultimi tempi, sopratutto in Germania fanno sentire l'utilità di determinare bene i confini del quadro clinico descritto da *Banti*, onde non fare confusione con qualunque altro caso di splenomegalia. Interessa molto sapere in che rapporti stiano fra loro la lesione della milza e quella del fegato. Se i fatti citati da *Banti* sembrano favorevoli alla dottrina che la milza sia la primitiva localizzazione del morbo, e che da quella poi si propaghi l' irritazione al fegato, pure non si può *a priori* rigettare l' ipotesi che milza e fegato siano entrambi colpite da un agente che proviene da un focolaio comune, ad esempio il sistema digerente. *Mallory* ha voluto dare un appoggio sperimentale alla dottrina, rilevando che facilmente si possono propagare al fegato delle alterazioni prodotte nella milza; l' Oratore, invece, ebbe diversi resultati contrari in alcune sue ricerche sperimentali; cioè vide propagarsi facilmente lesioni dal fegato alla milza e non ottenne mai di propagare le stesse lesioni dalla milza al fegato. Ma il fatto clinico spontaneo dell' uomo potrebbe non essere ripetibile sperimentalmente sugli animali e avere tuttavia un significato come quello che il *Banti* asserisce.

La milza dei cirrotici non è confondibile con una milza da stasi; quello è sopratutto un fatto irritativo, ma può differenziarsi così da una milza cardiaca, come da una splenomegalia alla *Banti*.

MARCHIAFAVA. Gli studi del prof. *Banti* sulla malattia, alla quale ha legato il suo nome, sono tali da dare la convinzione che questa malattia, la splenomegalia con cirrosi epatica esiste. Io non

ho avuto l'opportunità di studiare anatomo-patologicamente alcun caso di morbo di *Banti,* ma ne ho veduto clinicamente un caso.

Sul rapporto fra cirrosi del fegato e tumore splenico, io non posso accettare che questo sia tutto l'effetto della stasi. Il tumore splenico spesso è molle con la polpa diffluente, tutt'affatto differente dal tumore splenico da stasi. In questi casi si deve dire che sono contemporaneamente ammalati il fegato e la milza. Devo aggiungere che molto spesso nella cirrosi epatica in genere il midollo delle ossa lunghe è convertito in midollo rosso.

Quanto poi alla diffusione di alterazioni spleniche al fegato, la patologia umana ne dà esempi. Così io ricordo un caso di linfoma nodulare del midollo osseo e della milza, nel quale si ebbe una riproduzione nettamente periportale del linfoma nel fegato.

BONOME. Ha seguito con vivo interesse la comunicazione fatta dal prof. *Banti* e manifesta la convinzione che la malattia descritta costituisca un' entità nosologica a sè, distinguibile dalla comune cirrosi alcoolica del fegato con splenomegalia. Si permette però di osservare come la differenza del reperto macro e microscopico della milza non sia così schematico come il *Banti* vorrebbe ammettere, che cioè il tumore splenico dei cirrotici del fegato sia prevalentemente cagionato dalla stasi. Ritiene che la malattia possa cominciare nella milza e diffondersi poi al fegato, non escludendo però che una causa unica possa contemporaneamente agire sopra milza e sopra fegato. Chiede da ultimo se l'A. abbia esaminato il ganglio ed il plesso celiaco, per vedere se esistono quelle alterazioni sclerotiche che si sogliono rinvenire nelle comuni cirrosi del fegato per lo più di natura alcoolica. Ove tali alterazioni del plesso nervoso mancassero nella splenomegalia con cirrosi epatica, si avrebbe un elemento di più per autorizzarci a far ammettere il morbo di *Banti* come entità nosologica a sè.

BANTI. L' ipotesi del prof. *Foà* che il focolaio morbigeno primitivo sia al di fuori della milza e che anche le lesioni spleniche siano secondarie, merita certa considerazione e l'O. non la respinge in modo assoluto. Ignorando quale sia l' agente patogeno della malattia, l' O. ha dovuto costruire una teoria che meglio corrispondesse ai fatti. In favore della sede splenica primitiva parlano varî dati, cioè:

1° il primo fatto clinico è la splenomegalia, che si manifesta quando nessun altro organo dà segni di sofferenza;

2° nel primo periodo l' unico organo che dimostri lesioni anatomicamente riconoscibili è la milza;

3° l' estirpazione della milza è seguita da guarigione della malattia.

Di fronte o questi argomenti non vede quali se ne possano citare in favore della lesione primitiva extrasplenica. L' esito negativo delle ricerche sperimentali ha un valore assai limitato ignorando la causa

vera della malattia. L' O. stesso ha fatto numerosi e svariati esperimenti per chiarire il lato etiologico della malattia, ma sempre con esito negativo.

L' O. ammette col prof. *Marchiafava* che in alcuni casi di cirrosi epatica volgare la milza sia dura, ma anche in questi casi l' ingrossamento del reticolo splenico è sempre modico: la stasi sanguigna è sempre, secondo le ricerche fatte dall'O., il fatto predominante nella milza della cirrosi volgare. Ad ogni modo le alterazioni di follicoli sono in queste milze affatto diverse da quelle della splenomegalia.

Al prof. *Bonome* l'O. dice di non aver potuto far ricerche sul plesso celiaco, perchè l' ultima autopsia eseguita in un caso di splenomegalia giunta al terzo periodo è anteriore (febbraio 1900) alla memoria del prof. *Bonome* (1901).

DI VESTEA A. — Di alcune proprietà biologiche dei filtrati rabici.

Lo scopo della mia comunicazione è duplice: rilevare brevemente lo stato delle conoscenze circa l'intima natura del virus rabico; aggiungere alcuni dati nuovi, che circoscrivono vie maggiormente il problema.

I moltissimi studî fatti a proposito, fin da quando il *Pasteur* insegnò a riprodurre la rabbia sugli animali di laboratorio facilmente e sicuramente, permettono ormai di restringere a due le induzioni più vicine alla realtà: la ipotesi della *natura microzoica*, la ipotesi della *natura ultramicroscopica*.

Mi sia lecito ricordare, che la ipotesi della probabile natura microzoica fu messa innanzi primamente da me, or sono 10 anni, nella occasione che descrissi un singolare reperto avuto da diversi conigli infettati per la via del nervo sciatico [1]. Questo reperto si riferiva da una parte al tratto di nervo, sede della inoculazione, d' altra parte alle grandi cellule motrici del corrispondente tratto di midollo spinale. Conservo tuttora uno de' preparati della prima specie, e mi piace di sottometterlo alla vostra osservazione, perchè si sappia precisamente quello che ho descritto e figurato nella mia nota del 1894. In mezzo al focolaio reattivo del punto dell'innesto si notano singole fibre nervose, le quali in una dilatazione tra la guaina di *Schwann* e la guaina mielinica lasciano vedere un *Corpuscolo oviforme*, costituito di un ampio nocciolo a grossi granuli, tingibili con i colori nucleari, e d' un doppio contorno omogeneo a forma di guscio, poco o punto colorabile.

A parte l' aspetto molto suggestivo di tale reperto, e non perfet-

[1] Cfr. Atti della R. Accademia medico-chirurgica di Napoli, 1894.

tamente simile all' altro riguardante le cellule motrici spinali, nel mettere innanzi l' idea che il virus rabico tenesse più della natura dei microzoi, che non di quella de' microfiti, io faceva una induzione basata principalmente sulla conoscenza acquistata con i precedenti studî di patogenesi, fatti con *Zagari* e *D'Abundo*, *esistere uno stretto rapporto tra la forma clinica d'entrata del virus*, con spiccata tendenza del medesimo *a sistematizzarsi lungo l' asse cerebro-spinale;* ciò che mi aveva fatto ardito di affermare, che forse un giorno lo studio micrografico della rabbia gioverebbe ai progressi dell' anatomia e fisiologia del sistema nervoso. Una così straordinaria elettività di sede parevami poco conciliabile con la natura di comuni virus batterici, i quali sogliono diffondersi ne' liquidi circolanti o proliferare ne' tessuti di sostanza connettiva, e per contrario rispondente all' indole de' microparasiti della serie animale, che vediamo regolarmente prediligere le formazioni istologiche più evolute (corpuscoli rossi, fibre muscolari, cellule ovariche, epitelî, ecc.).

La ipotesi formulata da me, con molta circospezione, è stata poi negli ultimi anni ripresa e ampiamente sviluppata dal *Negri*, mediante la interessantissima scoperta de' corpi che vanno ora col suo nome, la quale ha già un largo controllo da parte di moltissimi studiosi, che ne affermano concordemente la grande importanza diagnostica. Per verità non sono egualmente concordi le opinioni, se questi *corpi* sono, come il *Negri* li ha definiti, *sporozoi specifici*, sapendosi ancora troppo poco circa la loro stessa morfologia per poter emettere un giudizio così reciso, e contribuendo a mantenere sospesi gli animi la spiccata loro reazione acidofila, non che la difficoltà di ritrovarli in tutte le parti del sistema nervoso che sono sede indubbia del virus, e in un numero proporzionato al grado rispettivo di virulenza. Non di meno la scoperta del *Negri* costituisce un gran passo verso la soluzione dell' intrigato problema, e appoggia mirabilmente il concetto della *esistenza intracellulare* o *intraelementare* del virus rabico; al quale concetto ha dato pure testè un significante contributo il *Nitsch* di Cracovia, mercè le sue molte ricerche sperimentali tendenti a dimostrare, che il virus della rabbia esiste incomparabilmente più copioso nella sostanza *grigia* de' centri nervosi che non nella *bianca*.

Abbiamo intanto come un fatto perentoriamente acquisito alla scienza la nozione, che questo virus rientra nella categoria dei virus così detti filtrabili, cioè capaci di passare sotto certe condizioni attraverso i *filtri amicrobici;* e tale constatazione fatta primamente in maniera indubbia dal *Remlinger* e da me, a pochi giorni d' intervallo l' uno dall' altro, ha offerto facile addentellato a mettere in mezzo l' altra ipotesi della *natura ultramicroscopica*. Per me questa maniera di vedere è prematura, giacchè non ogni germe filtrabile è necessariamente ultramicroscopico. Valga l' esempio del *Micromonas Mesnili;* o

più semplicemente, guardiamo a quello che avviene (come ha osservato il mio Assistente, dott. *De Rossi*) di una *sospensione di ciglia di batteri*. Questa passata per il filtro *Berkefeld* V, parallelamente a una emulsione di materia nervosa rabica, dà un liquido dove nulla vedesi in preparati microscopici a fresco, non altrimenti che nel filtrato rabico, mentre con la colorazione specifica si riconoscono distintissimi e numerosissimi i brandelli cigliari.

Piuttosto sul nuovo dato del carattere filtrabile del virus sorge logico e giustificatissimo il desiderio di sapere, se i filtrati rabici contengono tutto intero il virus, quale si trova nelle comuni emulsioni di sostanza nervosa da cui quelli provengono. Si riferivano a un simile quesito *Bertarelli* e *Volpino*, quando, a controllo d'una frettolosa affermazione di *Schûder* circa la non specificità de' *corpi di Negri*, proposero di sperimentare se, riprendendo quello che resta sul filtro per rifiltrarlo di nuovo e ciò per un gran numero di volte, si riesce o no a esaurire la virulenza di un materiale rabico preso in esame. Non mi consta che quei due osservatori sieno andati al di là di una semplice proposta: io ho cercato di risolvere il problema per una via indiretta, ma più pratica e sicura, esaminando a parità di condizioni il grado di resistenza vitale del filtrato e della emulsione-madre.

Passando sopra ai particolari di tecnica, ma non trascurando intanto di notare *che io ho sperimentato solo con virus di passaggio*, riferisco brevemente i risultati ai quali sono pervenuto.

1° Il virus filtrato *perde presto* (nel giro di una settimana o poco più) *la sua attività*, anche conservato nelle migliori condizioni di temperatura, assenza d'ossigeno, oscurità e purezza batterica, laddove è risaputo che il virus ordinario resiste a lungo anche in materiale preso da scomposizione;

2° La glicerina, nota per la sua proprietà lungamente conservatrice del virus rabico dentro i pezzi di tessuto nervoso, *influisce ad allungare significantemente il sopraindicato periodo di conservabilità del virus filtrato;*

3° La temperatura di 50°C. *sterilizza in 10' il filtrato rabico*, mentre toglie la virulenza alla emulsione-madre in un tempo 2-3 volte maggiore.

4° Per l'aggiunta di una proporzione 20 °/₀ di glicerina, che non influisce a rendere sterilizzante per l'emulsione-madre la stessa temperatura di 50° applicata per 10', *si abbassa a 45° la temperatura di sterilizzazione* (a parità di tempo) *del virus filtrato*;

5° Questo *non regge punto alla congelazione, operata in miscuglio frigorifero di ghiaccio e sale* (circa — 17°C.), mentre l'emulsione-madre tenuta congelata in pari condizioni si constata di normale virulenza anche dopo 2 ore.

È da notare, che queste varie condizioni di resistenza sono state

rilevate sperimentando per lo più in liquidi *molto acquosi;* ma sono verificabili egualmente in saggi di virus preparati in soluzioni *ipertoniche* di cloruro sodico. Dal complesso delle esperienze si deve quindi conchiudere:

a) *Che i filtrati rabici non contengono tutto il virus della rabbia.*

b) *Che sopra gli elementi attivi di essi non si smentisce la virtù alterante della glicerina,* che sappiamo esercitarsi via via più forte sulle *forme adulte* de' microbi, per poco ci allontaniamo dalle piccolissime proporzioni ritenute d' importanza alimentare.

La seconda di queste proposizioni mi risulta tanto più legittima, perchè in una serie di osservazioni collaterali ho potuto verificare, che la glicerina spiega proprietà conservatrici sul virus rabico dentro pezzi di tessuto nervoso, integro o grossamente frantumato, *in ragione del grado di concentrazione:* non per nulla si trova praticamente utile alla conservazione de' midolli rabici la glicerina *anidra!* Or mi pare chiaro, che il diverso comportamento della glicerina, secondo che il virus rabico è di quello messo per così dire a nudo con lo schiacciamento e la filtrazione, ovvero di quello tuttora custodito nella trama del tessuto nervoso, abbia tutto il significato d' un controllo sperimentale al concetto della *esistenza* intraelementare, indiziata dalle indagini micrografiche mie e del *Negri.*

La prima delle due conclusioni poi va intesa nel senso, che passano per i filtri amicrobici *le forme* del virus rabico *meno resistenti.* Or se si pensi, che in batteriologia siamo abituati a vedere nelle *forme più ridotte* di una specie microbica *una maggiore tenacità di vita,* il fatto inverso nel caso della rabbia guadagna credito alla supposta natura *non batterica* del relativo virus, e richiama suggestivamente al pensiero la minore resistenza vitale, che le *forme giovani* di certi microzoi parassiti offrono a petto di altre forme, *generate secondo un tipo diverso di riproduzione.* Ecco pertanto accentuarsi sotto un nuovo punto di vista la giustezza delle ipotesi, che il virus della rabbia tenga piuttosto della natura de' microzoi. E l'argomento parmi assai più valido di quello dedotto dalla semplice considerazione, messa in vista negli ultimi tempi dal *Celli* in base a proprie ricerche di antica data, che cioè il virus rabico nella sua individualità naturalistica sia di una grande labilità di vita, a petto de' batteri: evidentemente questo giudizio va ridotto oggi a più corretta dizione osservando, che non tanto il virus della rabbia, quanto *una forma particolare di esso* offre condizioni di resistenza eccezionalmente sfavorevoli.

Termino con una considerazione di massima, circa l' indirizzo da tenere nell' ulteriore esame del difficile problema.

Le proprietà del virus rabico, su cui ho avuto l'onore di richiamare oggi l' attenzione del Congresso, e quelle già note circa la sua

diffusione per le vie nervose, a mio avviso, si sommano e ingranano per offrire allo studioso dell' intima natura di esso un doppio prezioso mezzo di controllo, che lo guidi nella interpretazione de' reperti, indiziati di avere qualche rapporto con la morfologia del virus stesso. Fin che non sia dato di sottoporre tali reperti all' *experimentum crucis* della coltivazione artificiale, è giocoforza tenere una via indiretta, ma non meno rigorosa, pari a quella insegnataci dal *Golgi* a riguardo della malaria. Trattasi cioè di mettere in bella luce una regolare corrispondenza tra le fasi nosologiche del processo infettivo e le fasi morfologiche del presunto virus; ciò che nel caso nostro io ritengo si possa attuare molto opportunamente con lo studio della rabbia sperimentale del coniglio ottenuta per via nervosa, potendosi interrompere il processo infettivo al punto di avere, sopra uno stesso animale, tratti di tessuto nervoso già penetrati dal virus e tratti non per anco da esso raggiunti o all'inizio della sua comparsa. Ricordo, tra l'altro, due momenti della vita del coniglio inoculato nel nervo sciatico, che dovrebbero presentarsi particolarmente adatti: cioè, il momento in cui il virus è dimostrabile non oltre il segmento dorsale del midollo spinale, e l'altro un poco più tardivo, in cui lo si trova arrivato al verme cerebellare o alla posizione anteriore del lobo temporo-frontale del cervello, ma non ancora al lobo occipitale. Ciò da una parte. D'altra parte la dimostrazione di due diverse condizioni di resistenza vitale, quale risulta dalle mie recenti ricerche sul virus intero e sul virus filtrato, pare una seconda esigenza; giachè è logico pensare, che la cosa sia indice di uno sdoppiamento morfologico del microparassita specifico, e che quindi debbasi poter chiedere al microscopio la dimostrazione di due distinti modi di essere, atti a mettere sulle tracce d' un particolare ciclo biologico.

Una volta soddisfatte le due esigenze, non saremo più nel campo delle ipotesi; e se venga la coltura artificiale, essa troverà il campo già largamente rischiarato.

Discussione.

CELLI. Ricorda le sue prime osservazioni sperimentali del 1888 circa la stabilità del virus rabbico esposto all'azione di varii agenti di sterilizzazione.

Allora trovò fra l'altro come 24 ore di esposizione del virus fisso a 45° lo sterilizzasse.

Recentemente trovò che bastavano 12 ore a 45° per neutrilizzarlo. Trattasi sempre di emulsione di virus fisso.

Quindi si può dire che anche il virus fisso — intero — è già molto labile.

Prega il collega *Di Vestea* di osservare sperimentalmente la varia

resistenza a 45° del virus — intero e filtrato — essendo già la temperatura di 50° troppo alta, data la grande labilità del virus rabico.

DI VESTEA. I limiti di resistenza d'una specie microbica non sono assoluti, ma dipendono in parte dalle condizioni sperimentali in cui l'osservatore si mette. Io ho ridotto molto nelle mie ricerche la massa del virus, 1 centimetro cubico, perchè potesse essere rapidamente penetrato dal calore del bagno di prova; ed ho trovato così che, mentre l'emulsione (*virus intero)* resiste anche 1/2 ora a 50°, con o senza aggiunta di glicerina, invece il filtrato resiste appena 10 minuti, e così l'aggiunta della glicerina non resiste per 10 minuti neppura a 45°.

La perdita della virulenza a 45° *dopo 12 ore*, constatata dal professore *Celli* nella emulsione o ne' pezzi di tessuto *(virus intero)*, non si allontana gran che dalla condizione di resistenza giustamente paragonata nel suo lavoro di molti anni addietro a quella de' batteri patogeni *non sporigeni;* perchè, se mal non ricordo, parecchi di questi (komma-bacillo, b. dell'influenza, gonococco ecc.), muoiono a 45° per una durata di esposizione anche minore di 12 ore. Ecco perchè ho detto che la nota caratteristica della *debole resistenza* del virus rabido, sopratutto al calore, si appartiene non tanto alla sua forma ordinaria che contiene tutto il virus, quanto alle forme di esso che sono filtrabili.

RAVENNA E. — Sull'aortite sifilitica.

Ancor oggi, nonostante che sulla cosiddetta aortite sifilitica moltissimi lavori siano stati pubblicati e che ripetutamente negli ultimi congressi i più valenti patologi vi abbiano a lungo discusso, non è assodata la natura sifilitica del processo, nè tutti sono d'accordo con *Heller* ed i suoi allievi nell'ammettere che esso consista in una mesaortite.

L'O. raccolse negli ultimi due anni nell' Istituto di Anatomia Patologica di Padova 4 casi tipici di tale forma di aortite in individui relativamente giovani sifilitici, due dei quali affetti anche da tabe dorsale. Il processo era limitato all'arco aortico o tutt'al più esteso per lieve tratto dell'aorta toracica. La porzione lesa dell'aorta presentava sull'intima placche rilevate fibrose di consistenza omogenea, di colorito bianco-grigiastro, interrotte da retrazioni più o meno profonde. L'O. prese poi in esame 5 casi di aneurisma dell'arco aortico: sull'intima dell'aorta in questi casi oltre alle rilevatezze fibrose omogenee e grigiastre interrotte da retrazioni proprie della forma detta sifilitica esistevano anche, più o meno abbondanti, ulceri e placche calcificate di ateroma. Fra questi 5 individui con aneurisma aortico quattro erano indubbiamente sifilitici.

Le alterazioni più comuni rilevate al microscopio sono: Nell'avventizia ispessimento delle pareti dei vasa-vasorum, spesso per endoar-

terite obliterante, talora per periarterite; numerosi focolai di infiltrazione, di forma rotondeggiante disposti intorno ai vasa-vasorum e costituiti da piccole cellule rotonde senza cellule giganti. Nella media i descritti focolai di infiltrazione, di solito meno abbondanti che nell'avventizia, e più o meno avanzata degenerazione e distruzione delle fibre muscolari ed elastiche, di maggiore gravità nei casi di aneurisma. Nell'intima un ispessimento sempre notevole dato da connettivo sclerosato, da un vero tessuto di cicatrice.

Questi esami istologici non forniscono nessun dato caratteristico su cui poter fondare la diagnosi di processo sifilitico, e neppure forniscono indicazioni per decidere quale delle tre tonache vasali sia primitivamente colpita, poichè in alcuni casi i più intensi fatti infiammatori stanno nell'avventizia con scarse lesioni nella media, in altri casi le alterazioni della media sono assai rilevanti. Fra tutte le modificazioni dell'aorta costante apparisce soltanto la sclerosi dell'intima. Ritiene l'O. che di questo processo debbano essere considerate come causa prima le alterazioni infiammatorie dei vasa-vasorum, (sotto forma di periarterite, o di endoarterite obliterante o di infiltrazione parvicellulare intorno alla parete) e in via secondaria ne possan risentire tutte tre le tonache in grado diverso a seconda dell'entità e dell'estensione dei disturbi circolatori nelle singole tonache stesse.

Riguardo poi alla specialità di questa alterazione aortica, essa apparisce piuttosto dal quadro macroscopico che dal reperto istologico, ed è fuor di dubbio che se di fronte a una aorta che presenta l'imagine tipica descritta, la sifilide vien sospettata, assai spesso la storia clinica ne dà la conferma.

Discussione.

MARCHIAFAVA. Io sono da molto tempo convinto della realtà della sifilide delle grandi arterie. Non dico delle piccole arterie; perchè la sifilide delle arterie piccole, specialmente delle arterie cerebrali, è fuori di ogni discussione. Circa trenta anni or sono io ho descritto un caso di arterite luetica delle arterie cerebrali in un neonato sifilitico. Ho anche descritto un caso di sclerosi delle arterie coronarie con grande probabilità di natura sifilitica.

Quanto all'aortite sifilitica io sono, come diceva, convinto della sua esistenza: al Congresso di Firenze parlai delle aortiti iperplastiche dell'aorta ascendente con stenosi degli orifizii delle arterie coronarie in soggetti giovani certamente sifilitici.

Recentemente ho osservato due casi di aortite sifilitica, uno in un giovane di 32 anni con lesioni sifilitiche dei testicoli, l'altro in una donna di 33 anni studiato con il collega prof. *Ferraresi*. In questo caso la sifilide era stata inoculata nella donna per l'allattamento mer-

cenario tre anni prima della morte. La inferma venne nell'ospedale con gomme ulcerate del collo e sintomi di grave stenosi della laringe e morì rapidamente di edema acuto di quest'organo. All'autopsia si trovò che oltre le gomme ulcerate del collo, vi erano anche gomme dei muscoli sterno-cleido-mastoidei e che esisteva una laringite gommosa ulcerata con enorme edema delle pieghe ariteno-epiglottiche.

Orbene in questa donna si trovò un esempio di tipica aortite sifilitica, nell'aorta ascendente, nell'arco dell'aorta, fino all'istmo dove terminava nettamente con due digitazioni. La superficie interna dell'aorta in queste parti era come pieghettata: si vedevano sollevamenti prevalentemente longitudinali, di colore madreperlaceo, alternarsi con depressioni trasparenti. Non v'erano alterazioni regressive ateromatose. L' aorta non era ectasica. L' orifizio dell' arteria coronaria destra era ristretto.

L'esame microscopico dimostrò la periaortite, la mesoaortite e la endoaortite. Nella prima era manifesta la endoarterite obliterante delle arteriole con infiltramenti linfocitarî perivascolarî. Nella media esisteva una mesoarterite nodosa: dei nodetti mesoarteritici, molti rappresentavano vere piccole *gomme miliariche con cellule endotelioidi e vere cellule giganti*, come potrà vedersi dalle figure e dai preparati microscopici. Sono questi tali caratteri macro e microscopici che consentono di distinguere l'aortite sifilitica dalla arterio sclerosi volgare.

RAVENNA E. — Sul comportamento del virus morvoso nel tubo gastro-enterico.

L'O. ha istituito delle ricerche sopra il modo di comportarsi del bacillo della morva nel tubo gastro-enterico negli animali di laboratorio. A varie riprese fece ingerire a due gatti pus e visceri di animali morvosi (cavalli e gatti): li uccise circa sei mesi dopo la prima ingestione, e non trovò in essi nessuna localizzazione di morva.

Altri due gatti mangiarono carne spalmata con patina di cultura virulenta di morva in agar; uccisi dopo tre mesi diedero pur essi reperto negativo. A tre gatti si fece ingerire grandissima quantità di bacilli della morva (da 8 a 10 culture virulente su agar e su patate): due di essi uccisi a distanza di 15-20 giorni non presentarono alcuna lesione; l'altro morì 10 giorni dopo l'ingestione e nell'intestino non presentò lesione alcuna, invece enormemente tumefatto e in degenerazione caseosa era un pacchetto di gangli linfatici mesenterici a ridosso del cieco; esisteva tumore di milza e un focolaio di polmonite al margine inferiore del polmone sinistro. Culture fatte dai gangli, dalla milza e dal polmone diedero sviluppo al bacillo della morva. Queste ricerche dimostrano che la mucosa intestinale non costituisce un terreno favorevole all'attecchimento del bacillo della morva, poichè anche nell'unico

caso in cui all'ingestione successe l'infezione morvosa, l'intestino si presentava senza localizzazioni.

Volendo ricercare la ragione per cui il bacillo morvoso non attecchisce sulla mucosa intestinale, si provò l'azione dei vari succhi digestivi in vitro sul bacillo della morva. — Bile, emulsione di fegato, di pancreas, di mucosa intestinale e di mucosa gastrica, succo gastrico di cavallo, di gatto, di cavia tenuti a contatto per vario numero di ore (fino ad oltre 48 ore) col bacillo della morva non lo attenuarono nella sua virulenza.

Diverso risultato diedero esperimenti sulla digestione naturale poichè il contenuto gastrico ed intestinale di tre cavie uccise rispettivamente 3-4-7 ore dopo l'ingestione di abbondante quantità di bacilli di morva, iniettato sottocute a cavie e a gatti, non produsse in essi l'infezione morvosa. Nel gatto invece sembrano i succhi *in vivo* agire più lentamente sul bacillo della morva, perchè si produsse l'infezione morvosa in cani e gatti coll'iniezione di contenuto gastro-intestinale di gatti uccisi rispettivamente 3 e 5 ore dopo abbondante ingestione di bacilli morbosi; si mostrò inattivo invece su gatti e cani il contenuto del tubo gastro-enterico di gatto ucciso 9 ore dopo l'ingestione di bacilli morvosi.

DE FILIPPI F. — Il potere glicogenetico del sistema muscolare nei cani operati di fistola d'Eck alla Pawlow.

L'A. riferisce sommariamente i risultati di ricerche intorno all'assorbimento ed alla utilizzazione degli idrati di carbonio alimentari nei cani operati di fistola venosa cava-portale alla *Pawlow*, con chiusura della vena porta all'ilo del fegato.

Alimentando questi cani con una dieta abbondante, costituita in prevalenza da idrati di carbonio (pane e paste da minestra con latte), non si ha mai glicosuria, neppure transitoria, sebbene lo zucchero proveniente dall'amido alimentare passi direttamente nel circolo generale, senza attraversare il fegato [1].

Questo fatto è in contraddizione coll'opinione generalmente accettata da fisiologi e da patologi, che quando il fegato diventi incapace di trattenere lo zucchero proveniente dall'intestino, debba seguirne glicosuria per accumulo di zucchero nel sangue, che gli organi non hanno il tempo di distruggere.

Da queste considerazioni l'A. fu condotto ad ammettere che lo zucchero possa depositarsi direttamente negli organi sotto forma di glicogeno, od in altri termini, che la funzione glicogenetica non sia esclu-

---

[1] L'autore prescinde dalla glicosuria alimentare osservata in questi casi dopo l'ingestione di diversi zuccheri, che si propone di analizzare in seguito.

siva del fegato, ma comune a molti tessuti, ed in primo luogo ai muscoli, sia per la loro massa, sia perchè è nota la grande quantità di glicogeno che essi possono contenere.

Non esiste ancora nessuna prova decisiva che permetta di dire con sicurezza se questo glicogeno muscolare provenga tutto dal glicogeno epatico, man mano trasportatovi dal fegato per la via sanguigna, o se i muscoli abbiano il potere di fabbricarlo essi stessi dallo zucchero circolante.

A far rilevare il significato delle ricerche proprie, l' A. si vale dei dati contenuti in un recente lavoro di *Schöndorff* (1) sulle quantità di glicogeno che si trovano nel fegato e nel sistema muscolare di cani normali riccamente alimentati. Dalle tabelle che accompagnano il citato lavoro, risulta che i muscoli possono contenere da metà al triplo della quantità totale di glicogeno esistente nel fegato.

Segue l' esposizione di tre ricerche dell' A. Nelle due prime il risultato si discosta di troppo poco dal normale per essere dimostrativo. La terza si riferisce ad un cane operato di fistola d' *Eck* da oltre tre mesi, e guarito senza complicazioni. Con abbondante alimentazione di pane, paste e latte, si ottenne dapprima un aumento di peso da 15 a 17, 4 kgr., quindi venne messo in narcosi in pieno periodo digestivo. Venne presa una porzione di sangue dalla vena giugulare esterna ed una prima porzione di fegato dall' animale vivo.

Poi si tolse tutto il sistema muscolare della metà destra del corpo, e dalla massa intera triturata fu tolta la porzione per l' analisi, un' ora dopo la morte dell' animale. In ultimo si prese ancora una seconda porzione di fegato, per analizzarla separatamente dalla prima.

Il risultato fu nettissimo. Il fegato vivo (analisi della prima porzione) conteneva grammi 2, 9236 di glicogeno; il sistema muscolare, un' ora dopo la morte dell' animale, grammi 2,0132, ossia per 1 gr. di glicogeno epatico, 28,05 gr. di glicogeno muscolare.

Un' ora dopo la morte dell' animale il fegato aveva perduto il 19,5 per 100 del suo glicogeno (analisi della seconda porzione). Questa rapida diminuzione è stata da altri constatata anche maggiore nei muscoli (*E. Külz, Pflüger's Arch.,* Vol 24, 1881, pag. 57), per cui si sarebbe autorizzati ad aggiungere questa quantità al glicogeno trovato nei muscoli, esaminati un' ora dopo la morte. Allora il contenuto di glicogeno di questi salirebbe a 98 gr., trentatre volte e mezzo quello del fegato.

Paragonando questo rapporto a quelli citati, osservati dallo *Schöndorff* in cani normali, non è più possibile dubitare che i muscoli possano fabbricare il proprio glicogeno direttamente dallo zucchero proveniente dagli idrati di carbonio alimentari, in proporzioni del tutto

(1) Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys., Vol. 99, 1903, pag. 191.

comparabili a quelle verificate per il fegato. Rimane una questione aperta se questa proprietà spetti anche agli altri tessuti che contengono normalmente glicogeno.

Nel sangue della vena giugulare vennero trovati 356 millgr. di glicogeno per 100 gr. di sangue; quantità enorme e non paragonabile con nessuno dei risultati ottenuti da altri. Lo *Schöndorff* (l. c.) ne trovò da 1 a 6,6 millgr. per 100 gr. di sangue nei cani normali.

Tutte le analisi furono eseguite col metodo dello *Pflüger* (1) colla pesata di ossidulo di rame e controllo volumetrico del rame, secondo *Volhardt*.

Seduta pomeridiana del 28 Aprile.

Presidenza MORPURGO.

Sono presenti i Soci: B. Morpurgo, P. Foà, E. Marchiafava, G. Banti, G. Guarnieri, R. Giani, P. Guizzetti, P. Bossi, F. Vanzetti, E. Ravenna, G. Cagnetto, A. Fabris, R. Longari. P. Sisto, P. Chiarini, A. Dionisi, A. Bignami, A. Motta Coco, U. Parodi, C. Golgi, A. Bonome, M. Jatta, A. Pepere, A. Marrassini, N. Pane, G. Galli, D. De Blasi, M. Segàle, L. Fiori, U. Arcangeli, G. Marchetti, N. Tiberti, A. Franchetti, A. Donaggio, E. Bizzozero, A. Donati, A. Celli, M. Luzzatto, G. Fichera, R. Ugolini, A. Nazari.

BONOME A. — Sulle variazioni del contenuto di agglutinine e di precipitine del sangue durante l'infezione morvosa. (Contributo alla siero diagnosi nella morva).

L' A. riferisce anzi tutto i principali risultati di una lunga serie di proprie osservazioni intorno al potere agglutinante del sangue di alcuni animali affetti sia da morva palese, sia da morva occulta verso il bacillo specifico, in confronto col comportamento del sangue di animali della stessa specie allo stato sano. Indi fa conoscere i risultati delle sue osservazioni nei riguardi del contenuto di precipitine nel sangue dei suddetti animali, saggiandone l' azione su filtrati di colture di morva o su speciali plasmi dall' A. stesso preparati.

L' A. ha potuto seguire negli equini, nei gatti, e nelle cavie le oscillazioni del potere agglutinante del siero sanguigno verso il bacillo della morva durante il passaggio dallo stato sano allo stato di malat-

(1) Pflüger's A., Vol. 93, 1903, pag. 163 e Vol. 96, 1903, pag. 94,

tia più o meno palese, sia procurata sperimentalmente sia fatta sviluppare in certi animali, come nel cavallo, mediante il contatto con altri animali (cavalli) affetti da morva chiusa.

A differenza di alcuni AA. per es. di *Fedorowsky,* che più recentemente si occuparono dell' argomento, *Bonome* trovò anzitutto che il tasso di agglutinine normali non è generalmente così elevato come è stato registrato sia nel siero di cavallo, sia in quello di asino, di gatto, di cavia ecc. ; ma sensibilmente inferiore. Ciò può dipendere non soltanto dalla tecnica adoperata per studiare il potere agglutinante, ma ancora dai criteri seguìti per giudicare dei limiti di tale potere.

L' A. ha trovato che il siero dei cavalli e degli asini, sia durante l' infezione morvosa, che durante l' immunizzazione artificiale verso il bacillo della morva, presenta un notevole aumento nel contenuto delle agglutinine. Tale aumento non è però proporzionale alla intensità dell' infezione, e sembra si istituisca più rapidamente quando l' inoculazione del bacillo morvoso è avvenuta attraverso la mucosa Schneideriana cruentata, che non quando è avvenuta attraverso le vie digerenti normali, cioè per ingestione in boli chiusi.

Secondo le osservazioni dell' A. durante la reazione malleinica il potere agglutinante del sangue dei cavalli morvosi si esalta. Tale esaltamento, che può raggiungere cifre rilevanti, è però transitorio, e non è proporzionale al grado di reazione termica determinato dalla malleina. Infatti esso si verifica anche in cavalli che cessarono di reagire alla malleina con ipertermie, e che danno soltanto una più o meno spiccata reazione organica con turgore edematoso dolente in corrispondenza della località ove l' iniezione della malleina fu praticata. A questo esaltamento considerevole del potere agglutinante, che si verifica durante la malleinizzazione in cavalli che danno la sola reazione organica, si deve dare un certo valore nella diagnosi della morva occulta.

Anche il potere agglutinante del siero sanguigno, secondo le osservazioni dell' A. può affievolirsi al pari della reazione termica malleinica. Difatti in alcuni animali, specie nei cavalli dopo un certo periodo della malattia nel quale il sangue possedeva un alto tasso di sostanze agglutinanti, si può vedere subentrare un' altra fase durante la quale il potere agglutinante si è molto abbassato. Ciò dipenderebbe secondo l' A. dalla formazione di altre specie di anticorpi accanto alle agglutinine, cioè di anticomplementi, i quali legandosi ai complementi normali impediscono ed ostacolano il fenomeno dell' agglutinazione. A questo modo di vedere l' A. si ritiene autorizzato dal risultato dell' esperimento riuscito del riesaltamento del potere agglutinante di un siero di cavallo morvoso mediante l'aggiunta di $^3/_{10}$–$^4/_{10}$ di centimetro cubico di siero di cavallo sano, o di uomo sano, o di gatto sano, ad ogni centimetro cubico di siero di cavallo morvoso.

Il riscaldamento a 52°-55° per un' ora non abolisce il potere agglutinante del siero degli animali morvosi (cavallo, gatto, cavia). Il riscaldamento a 62°-65° per circa un' ora lo abolisce del tutto. Il potere agglutinante si ripristina quando al siero riscaldato si aggiungano sieri di animali nuovi perfettamente sani sia di specie omogenee sia eterogenee (gatto, uomo, cavia), nelle proporzioni di 1 : 2 — 1 : 3. I complementi di gatto normale riattivano meglio di quelli d' uomo e di cavia.

Riguardo al contenuto di sostanze precipitanti nel siero degli animali morvosi (cavalli, gatti, cavie), l' A. dichiara che dai suoi esperimenti è risultato che tale contenuto è sempre molto inferiore a quello delle agglutinine. E rispetto alle sostanze precipitabili l' A. avrebbe riscontrato un' assenza assoluta di queste nei filtrati di brodo colture di bac. della morva ed una debole quantità in quei liquidi o plasmi che, piuttosto che le tossine, contengono disciolte le proteine del bacillo della morva.

SEGALE M. — Il ricambio di un cane sopravvissuto alla estirpazione delle due surrenali. — (Contributo alla fisiopatologia degli organi iperfunzionanti).

L' A. riferisce avere estirpato nel dicembre 1903 e nel gennaio 1904 le due surrenali ad un grosso cane barbone del peso di 18 chilogrammi.

L' animale pur avendo presentato gravissimi fenomeni surrenoprivi, astenia profonda, ed ipotermia, sopravvisse, presentando in seguito gravi fatti distrofici : dimagramento rapido e continuato, congiuntivite, perdita completa dei peli. Non si osservarono fatti di melanodermia. Nel luglio 1904 cominciò a rimettersi alquanto, e continuò migliorando fino al gennaio 1905, epoca in cui era tornato al primitivo peso: ricrebbero i peli, andò attenuandosi la congiuntivite fino a scomparire. L' animale era notevole per la sua voracità.

Il ricambio fu studiato nei varî suoi elementi, sangue, urine, feci, nel modo il più possibile completo, dal punto di vista chimico e fisico chimico, usando i metodi accettati oggi dalla maggioranza dei chimico-fisiologi.

Si studiò prima il ricambio quale ci presentava nel periodo di studio : poi somministrando forti dosi del principio attivo delle surrenali : poi dopo la cessazione brusca della paraganglina.

Sorvolando sui fatti di minor evidenza e interesse, il ricambio del 1° periodo è caratterizzato da una incompletissima elaborazione dell' azoto, così da aversi un rapporto azoto-ureico assai inferiore al normale, e mai oltrepassante il 0,50 : l' eliminazione dei sali inorganici oscilla in limiti ristretti, il punto di congelazione dell' orina oscilla tra

i — 1,5 e — 2,5 : il punto di congelazione del sangue è tra i — 0,61 ; — 0,62, l' esame chimico del sangue dimostra che non v' ha ritenzione abnorme di prodotti azotati intermedi. La perdita di albumina nelle feci non varia di molto dalla cifra normale.

La somministrazione di 40-50 gocce di paraganglina *Vassale* modifica di colpo, in un modo impressionante, l'andamento delle curve. Sembra in un primo tempo che essa si sovrapponga per dir così all' azione dell' organo iperfunzionante, e si ha infatti uno spiccato aumento di eliminazione di tutti i prodotti organici e inorganici dell'urina : fatto sintetizzato nel bassissimo punto di congelazione raggiunto da questo : successivamente le curve si riabbassano circa nei confini primitivi, presentando però qua e là qualche tendenza all' ascesa.

Modificazione però considerevole e spiccata si ha nel ricambio azotato. Cresce infatti in modo considerevole l' eliminazione di urea, così da raggiungersi un rapporto azoto ureico oscillante sui 0,80, e questo fatto rimane costante durante tutto il 2° periodo.

Nel sangue non si notano modificazioni di molto rilievo nè nell' esame chimico, nè nel punto di congelazione, nè nel valore ematocritico, nè nella emoglobimetria, eritro e leucometria.

Le feci aumentate in peso e poltacee nel primo e secondo giorno, ritornano poi normali di aspetto, alquanto aumentate ancora in peso, e leggermente diminuita nella somma totale la quantità di albumina perduta.

La cessazione improvvisa della paraganglina produce ancora una variazione nuova nelle curve : minor eliminazione di tutti i prodotti, accentuatissima specie il secondo e terzo giorno, salvo per quanto riguarda l' azoto ammoniacale, gli eteri solforici, e l'albumina (precipitata con alcool acetico) : il ricambio azotico ritorna a basso rapporto azotico ureico, e con bassi valori assoluti.

Il sangue presenta invece delle modificazioni spiccate nella composizione chimica, specie per quanto riguarda l' azoto totale e l'azoto intermedio : il punto di congelazione si abbassa rapidamente e progressivamente fino a raggiungere un valore di — 1,60.

La resistenza globulare misurata in questo periodo *(Hamburger-Viola)* si dimostra pure assai minore del normale, ed inferiore ai valori precedentemente notati.

Contemporaneamente le condizioni dell' animale si andavan facendo gravi : ipotermia, astenia grave, anoressia, incominciava la congiuntivite.

E ritenendo assai opportuna la sopravvivenza dell' animale per ulteriori indagini, si è sottomesso l'animale a dieta lattea scarsa, somministrando pure paraganglina, a dosi forti dapprima, e decrescenti progressivamente poi.

Così l' animale si è poco a poco rimesso.

Questi fatti dimostrano intanto, da un punto di vista generale,

che l' organo iperfunzionante, è capace di mantenere in vita l'animale, (senza entrare in merito alla questione se paraganglio, ipofisi o surrenale accessoria, fatto che sarà dimostrato dall' autopsia) ha rapidamente perduto la capacità sua ad un iperlavoro, quando è stato sostituito, ed è occorso un periodo relativamente lungo per forse riprender la primitiva attività, e d' altra parte, queste stesse ricerche, fanno porre il quesito se per avventura i disturbi surreno-privi, non sian dovuti a qualcosa di più complesso di quel che sia un semplice avvelenamento per neurina non netraulizzata; e fatta una esposizione critica dell' incerto metodo di ricerca di questo veleno, l'A. si domanda se cioè non si tratti di una vera influenza diretta dalla surrenale sul ricambio in genere, o sugli organi che in questo ricambio hanno parte essenziale.

L' A. ritiene che indagini ripetute e complete con questo indirizzo potranno portare più luce sul problema attualmente allo studio.

L' A. dimostra le grafiche delle sue esperienze.

Discussione.

PARODI. In rapporto agli organi compensanti la funzione surrenale, nei ratti albini, comunica che in seguito all'estirpazione delle due capsule non gli fu possibile anatomicamente dimostrare nessun fatto evidente di compenso da parte degli organi cromaffini residui.

Domanda se il dott. *Segàle* ha studiato l'azione delle paragangline sul ricambio dei cani normali.

SEGÀLE. Ringrazia per le osservazioni che l' O. ha voluto comunicargli, di cui terrà gran conto nello studio anatomo-patologico dell'animale.

Egli per parte sua, in uno studio metodico sul paraganglio non ancora compiuto, s' è formato il concetto che un alto potere funzionale di esso esista: e ciò gli è in parte anche confermato da un cane monosurrenectomizzato e morto per insufficienza cronica surrenale, in cui il paraganglio era una sottilissima banderella, appena appena accennata.

Il fatto del non aver riscontrato cariocinesi nel paraganglio di topo, non esclude una iperfunzione: oggi il mettere in rapporto il reperto morfologico cariocinesi col fatto iperfunzione, è estremamente azzardato, dopo che è dimostrato in un modo quasi certo che la attività proliferante sugli organi altamente differenziati è limitatissima.

Quanto allo studio del ricambio di animali normali sottoposti all'azione della paraganglina, egli ha ormai ultimate le ricerche in proposito, senza aver peranco costruite le curve dell'esperienza, per mancanza di tempo: ma da un esame sommario dei valori, crede poter affermare esser assai diverso il reperto nei due casi.

TORRI. — Intorno alle lesioni pseudo-ateromatose in seguito ad iniezioni di adrenalina. (*Pepere* comunica a nome di *Torri*).

Già i tentativi sperimentali per riprodurre lesioni ateromatose erano riusciti vani, quando *Josuè* con iniezioni intravenose di adrenalina nei conigli ottenne processi di aortite notevoli per la loro estensione e per lo stato di calcificazione; egli constatò il fatto macroscopicamente soltanto senza studiare le alterazioni istologiche. *Leon Bernard* e *Bigart* nell'avvelenamento da piombo addebitano le lesioni aortiche alla iperattività delle capsule surrenali; e prima di loro già *Gouget* in una cavia avvelenata con piombo e che presentava alterazioni dell'aorta alla sua origine e le capsule surrenali ingrossate, riportandosi alle esperienze di *Josuè* si domandava se l'ateroma aortico provocato coll'avvelenamento da piombo non fosse la conseguenza delle lesioni delle surrenali determinate dal piombo stesso.

Erb ripetendo i tentativi di *Josuè* nei conigli trova inspessimenti diffusi, gibbosi, e insenature calcificate nell'aorta, mentre gli organi interni nulla presentavano di speciale. Neppure *Erb* ha eseguito dettagliate ricerche istologiche, limitandosi a constatare proliferazione dell'intima, infiltramenti sierosi e calcarei nella media, mai fatti di degenerazione grassa.

Rzentkowski con lo stesso metodo sperimentale in tre casi su quattro trova ipertrofia di cuore, numerose calcificazioni limitate alla media dell'aorta, diminuzione di resistenza della parete e principio di sfiancamenti aneurismatici; in due casi cirrosi epatica, in uno iperemia renale e dalle sue ricerche conclude che la calcificazione colpisce dapprima il tessuto interposto alle fibre elastiche e secondariamente poi le fibre elastiche stesse, che si atrofizzano e possono scomparire del tutto.

Sturli ritiene che le alterazioni delle pareti dei vasi sanguigni negli animali adrenalinizzati dipendano probabilmente da un'azione nociva dell'adrenalina sulle fibro-cellule muscolari, non avendo l'aumento della pressione sanguigna alcuna importanza per produrre simili lesioni. Allo stesso modo conclude *Braun* facendo nei conigli delle iniezioni simultanee di adrenalina e di nitrito d'amile.

Nelle sue ricerche portate sui conigli, il *Torri* iniettava ogni due giorni nella vena marginale dell'orecchio tre goccie di una soluzione all' 1 $^{0}/_{00}$ di adrenalina diluita in un centimetro cubico di soluzione fisiologica di cloruro di sodio. Egli ha fatto 8 iniezioni, per cui ogni coniglio ha ricevuto complessivamente in circolo 24 goccie di una soluzione all' 1 $^{0}/_{00}$ di adrenalina, ed uccideva gli animali 10 giorni dopo l'ultima iniezione.

All'autopsia i fatti più interessanti venivano riscontrati nell'arco aortico a preferenza e qualche volta nell'aorta toracica, rappresentati

da placche non molto estese, per lo più di forma ovoidale, lunghe circa mezzo centimetro, in corrispondenza delle quali la parte del vaso aveva acquistato l'aspetto e la consistenza pergamenacea per deposito di sali calcarei.

In corrispondenza di queste placche la parete arteriosa appariva come assottigliata e leggermente estroflessa, quasi in quel punto avesse perduta la sua elasticità. A volte invece di aversi una sola ed estesa placca, se ne avevano varie, piuttosto piccole e confluenti tra loro, per cui la parete arteriosa prendeva quasi l'aspetto di un nido di vespa per l'alternarsi di rilevatezze e infossature. Oltre queste placche più o meno estese di calcificazione, si notavano qua e là isolate e sparse per tutta l'aorta delle piccole placchettine più spesso infossate, talvolta rilevate sulla parete arteriosa, grandi quanto una piccola testa di spillo. Macroscopicamente la demarcazione fra parete sana e parete lesa dei vasi sanguigni è sempre assai netta.

In un caso l'aspetto era diverso, giacchè in luogo delle placche si aveva una forte dilatazione dell'aorta per sfiancamento e assottigliamento delle pareti con abbondante deposito di sali calcarei e ipertrofia di cuore. Oltre questo il *Torri* non ha riscontrato nessun'altra lesione nel resto degli organi.

Alla ricerca istologica della parete aortica in corrispondenza dei punti lesi le maggiori alterazioni si hanno da parte della media. Si trovano infatti focolai più o meno estesi di degenerazione e più tardi di necrosi delle fibrocellule muscolari, sui quali presto avvengono depositi calcarei. Le fibre elastiche che nelle lesioni iniziali irrigidiscono perdendo la loro caratteristica ondulatura, con l'avanzarsi del processo s'assottigliano, si spezzettano e scompaiono. Bisogna osservare inoltre che anche istologicamente non si ha un lento e graduale passaggio dalle parti sane della parete aortica alle parti lese, ma il passaggio è brusco. Queste lesioni della media per lo più sono circoscritte alla parte mediana di essa, ma in qualche punto può la media esser lesa in totalità. E dove si osservano queste alterazioni della media, la parete del vaso appare molto assottigliata e deformata. L'intima non mostra mai in nessun punto alterazioni degne di nota, ugualmente i vasi che decorrono nell'avventizia e l'avventizia stessa. L'arteria polmonare è sempre macroscopicamente e microscopicamente sana, così il polmone, il rene, il fegato, il cuore e i loro vasi. Nel caso di considerevole ectasia dell'arco aortico e dell'aorta toracica le descritte alterazioni della media erano molto più accentuate: la calcificazione era così intensa, che fu necessario praticare la decalcificazione per poter allestire i preparati. Le pareti sono fortemente assottigliate e nella media oltre ad aversi nella sua parte mediana una striscia più o meno larga, in cui si ha la contemporanea alterazione delle fibre elastiche e delle fibrocellule muscolari, tutte le fibre elastiche anche quelle delle parti apparente-

mente sane sono lese, inquantochè esse ci si presentano rigide e rettilinee. Anche qui non si hanno alterazioni nè nell'intima, nè nell'avventizia, nè nel resto degli organi e dei loro vasi.

Riassumendo quindi si vede che le iniezioni intravenose di adrenalina nei conigli arrecano gravi alterazioni nelle pareti dell'aorta a carico specialmente della media, con degenerazione e necrosi delle fibrocellule muscolari, calcificazione dei focolai necrotici e distruzione delle fibre elastiche. Per questa distruzione delle fibre elastiche la parete del vaso nei punti ove esiste la lesione, perde la sua elasticità e la parete perciò in causa della pressione sanguigna in corrispondenza di questi punti si estroflette, e ne è prova di ciò il caso di ectasia generale dell'arco aortico e dell'aorta toracica. Queste alterazioni si localizzano esclusivamente nell'aorta, tanto è vero che il *Torri* non è mai riuscito a scoprire la più piccola alterazione negli altri vasi di grosso calibro, nè nei capillari del miocardio, del polmone, del fegato e del rene.

Queste ricerche concordano completamente con quelle fatte in proposito da *Rzentkowski,* tranne che il *Torri* non ha trovato mai nei suoi conigli cirrosi epatica.

Per quale causa le iniezioni intravenose di adrenalina producono questi focolai di mesoarterite? Si potrebbe forse pensare che ciò dipende dall'aumento della pressione sanguigna consecutivo alle iniezioni di adrenalina. Infatti *Prouchinsky* ha riscontrato che dosi minime di adrenalina bastano per innalzare considerevolmente la pressione sanguigna: così una dose di 0,000047 di adrenalina per 1 Kgr. di animale innalza la pressione sanguigna di 30 mm. di Hg cinque secondi dopo l'iniezione e di 90 mm. di Hg. dopo 15 secondi. Dopo un certo tempo la pressione si abbassa di nuovo per tornare allo stato normale. Ma non si può invocare l'aumento della pressione sanguigna come causa di questi focolai di mesoarterite nei conigli adrenalinizzati, dopo le ricordate ricerche di *Sturli* e di *Braun*. D'altra parte se l'adrenalina ha un'azione deleteria sulle fibrocellule muscolari, perchè quest'azione si esplica solamente sulle fibrocellule muscolari dell'arco aortico e dell'aorta toracica e sono risparmiate sempre le fibrocellule dell'arteria polmonare e dei vasi di minor calibro? Il *Torri* crede perciò che al momento non si possa dare alcun giudizio in proposito e abbisognano ancora altre ricerche per poter risolvere questa questione di così grande interesse.

Tutti quelli che hanno studiato le lesioni dei vasi sanguigni negli animali adrenalinizzati, si sono limitati a studiare le lesioni vascolari nel loro periodo iniziale. Al *Torri* invece, giustamente è parso del massimo interesse ricercare gli esiti di queste alterazioni aortiche tenendo in vita il più che fosse possibile gli animali d'esperimento. Ed eccone i risultati: l'esame macroscopico è completamente negativo, alla ricerca

microscopica invece si osserva che tutta quanta l'aorta presenta nella media dei piccoli focolai di connettivo sclerotico fra i fasci delle fibrocellule muscolari, in corrispondenza dei quali il tessuto elastico o manca del tutto o è ridotto solo a qualche piccola fibrilla: nessun'altra alterazione oltre questi focolai sclerotici, piccoli nel coniglio, più estesi invece nel cane.

Quindi da quanto sono andato esponendo si può concludere col *Torri* che tutte le iniezioni di adrenalina producono costantemente delle alterazioni nella media dell'aorta, rappresentate da degenerazione e necrosi delle fibro-cellule muscolari con consecutivo deposito di sali calcarei e distruzione delle fibre elastiche, e che in un ulteriore decorso invece di questi focolai mesoarteritici per lo più localizzati si riscontra una sclerosi diffusa della media.

Nel n. 16 di quest'anno della *Semaine Médicale* è riportata una comunicazione fatta al Congresso di medicina interna a Wiesbaden da *Fischer* sopra la iniezione di adrenalina nei conigli; egli è venuto a conclusioni simili a quelle che io ho qui esposto e di cui vi mostro i pezzi macroscopici in *Kaiserling* e i preparati istologici.

DONAGGIO A. — Cenni sul reticolo fibrillare endocellulare nelle condizioni normali e in alcune condizioni patologiche.

Alla prima riunione dei patologi italiani in Torino (ottobre 1902), riferii su ulteriori mie ricerche intorno all'esistenza di un reticolo fibrillare endocellulare negli elementi nervosi dei vertebrati; reticolo distribuito in tutto il citoplasma; in rapporto di continuità con le fibrille dei prolungamenti protoplasmatici e cilindrassile; addensato attorno al nucleo in modo caratteristico (diedi a quest' ultima formazione il nome di *cercine perinucleare*). Su tale reticolo, che già nel 1896 avevo messo in evidenza [1] e, nel 1900, avevo dimostrato coesistere alle fibrille lunghe descritte dal *Bethe,* avevo riferito anche al Congresso internazionale di fisiologia in Torino (settembre 1901), dando la dimostrazione esauriente che la dottrina del *Bethe*, secondo cui la cellula non era che un punto di passaggio di stimoli trascorrenti per le fibrille lunghe, era sprovvista di base. Quanto ai rapporti fra tale reticolo e l'apparato reticolare endocellulare descritto dal *Golgi* nel 1898, dichiarai la difficoltà di un raffronto, data anche la grande diversità dei metodi.

In pubblicazioni successive — riguardanti i centri dell'acustico — ritornai sull'argomento, illustrandolo con nuovi dati [2]. Riferii sulle mie ricerche, e presentai preparati, al Congresso internazionale di Ma-

---

[1] Gazzetta Medica Italiana, Anno LIII, n. 45, pag. 461.

[2] Le indicazioni bibliografiche sulle mie pubblicazioni sono raccolte in una nota riassuntiva nel Monitore Zoologico Italiano, n. 10, 1904.

drid (aprile, 1903). Dalle mie osservazioni risultava la dimostrazione di due tipi cellulari; il 1°, *caratterizzato dalla presenza di un solo sistema, quello del reticolo fibrillare endocellulare;* il 2° *proprio della grande maggioranza delle cellule, caratterizzato dalla presenza contemporanea del reticolo fibrillare endocellulare e di fibrille lunghe attraversanti l' elemento.*

Una conferma all' esistenza del reticolo fibrillare endocellulare è venuta dal *Ramon y Cajal* nell' ottobre del 1903. Debbo però osservare che il metodo del *Cajal,* secondo che l' autore stesso riconosce, non riesce a mettere in evidenza il reticolo nelle cellule delle corna anteriori del midollo spinale, e in gran numero di elementi nervosi del bulbo, della corteccia cerebrale. Il *Cajal* è giunto alla mia stessa conclusione: essere, cioè, il reticolo endocellulare una prova della deficienza della dottrina di *A. Bethe.* Anche lo *Joris,* nel 1904, ha confermato l' esistenza del reticolo, con un metodo all' oro colloidale: ma, come ho potuto constatare al Congresso internazionale di fisiologia in Bruxelles (agosto 1904) si tratta di risultati molto incompleti: le cellule che secondo lo *Joris* posseggono solo fibrille lunghe — « cellules de passage » — risultano provviste di ricca rete, secondo rivelano i miei metodi. Non meno incompleti sono i risultati del *Bielschowsky.* Un vantaggio per la dimostrazione del reticolo si ha sostituendo nel metodo di *Joris* all' oro colloidale l' argento colloidale (*Lugaro*).

Io ho data minuta descrizione dei miei procedimenti tecnici per la colorazione del reticolo fibrillare endocellulare e anche del reticolo pericellulare [1].

In collaborazione col *Fragnito* ho nella primavera del 1903 applicato i miei procedimenti allo studio delle modificazioni del reticolo di fronte a condizioni patologiche sperimentali. Abbiamo studiato le lesioni che si producono nel reticolo fibrillare in seguito *allo strappo dello sciatico e delle relative radici spinali.* Abbiamo precisato un decorso caratteristico nelle modificazioni del reticolo. Nelle cellule delle corna anteriori, dal lato e a livello della lesione, abbiamo osservato: 1°) una *fase di addensamento iniziale* del reticolo (al 2° giorno); 2°) di *addensamento spiccato,* e di ipocolorazione (verso il 5° giorno); 3°) di *sconvolgimento,* con ritorno delle fibrille alla colorabilità normale (verso il 10° giorno le fibrille del reticolo sono spostate in diverse direzioni); 4°) atrofia graduale e contemporanea del corpo cellulare e del reticolo, nei periodi successivi. Questi risultati dimostrano come, nelle condizioni descritte, il reticolo delle cellule delle corna anteriori, pur modificandosi, presenti una straordinaria resistenza. Di fronte a tali risul-

---

[1] A. Donaggio, *Il reticolo fibrillare endocellulare e il cilindrasse della cellula nervosa, e metodi vari per la colorazione elettiva del reticolo endocellulare e del reticolo periferico basati sull' azione della piridina sul tessuto nervoso.* (Rivista Sperimentale di Freniatria, vol. XXX, fasc. II-III, 1904. Vedi anche Annali di Nevrologia, fasc. I, 1904).

tati si rimane sorpresi, e anche scettici, leggendo le conclusioni delle ricerche del *Marinesco* riguardanti le lesioni delle fibrille nelle cellule di alcuni nuclei per strappo del nervo: lesioni tutte gravissime, distruttive e molto precoci, per cui, ad esempio, nel nucleo dell' ipoglosso, già al 2° giorno si ha spezzettamento, disgregazione in granuli e in alcune cellule profonda distruzione delle fibrille, al 4° giorno frammentazione diffusa, al 10° scomparsa dell' apparato fibrillare in gran numero di cellule o presenza di detriti granulosi dovuti alla distruzione delle fibrille. Si aggiunga che dalle nostre ricerche di confronto fra i miei metodi e quello del *Cajal* è risultato che, mentre coi miei metodi si constata che dopo 5 giorni dallo strappo il reticolo delle cellule delle corna anteriori è del tutto conservato, anzi è più denso, come si è detto col metodo *Cajal* non si riscontra più traccia di fibrille. Può dunque avvenire che il metodo *Cajal* faccia credere distrutte o diminuite le fibrille, là dove invece sono conservate.

Ugualmente depongono per la resistenza del reticolo fibrillare i risultati delle ricerche che il dott. *Riva* ha svolto sotto la mia direzione, *sulle lesioni del reticolo nell' inanizione sperimentale* protratta fino alla morte dell' animale d' esperimento. Il reticolo, nella maggioranza degli elementi cellulari ha assunto un aspetto singolare; è spostato in diverse direzioni, addensato qua e là; lo spostamento in direzione longitudinale o trasversale fa sì che le fibrille siano disposte talora a vortice, a spirale. Grandissimo è il numero delle fibrille: e osservando come il loro spostamento coesiste con la presenza di smagliature del reticolo, con la presenza di vacuoli, si ha l' impressione come se lo spostamento stesso fosse, almeno in parte, effetto di azione meccanica esercitata da qualche sostanza accumulata nella cellula e raccolta in varie zone del citoplasma; impressione appoggiata anche dal fatto che in alcuni elementi si riesce a scorgere nei vacuoli una sostanza che si colora leggermente ed ha un aspetto granuloso. Ma è da ricordare che un aspetto analogo del reticolo, all' infuori della formazione di vacuoli, è stato riscontrato da me e dal *Fragnito* al 10° giorno dallo strappo sciatico (fase dello sconvolgimento). Modificazioni profonde (ispessimenti a rosario, a nastro) si trovano in rari elementi e per lo più nelle corna posteriori.

La resistenza del reticolo endocellulare alle intossicazioni acute risulta anche dalle ricerche, eseguite dal *Riva* sotto la mia direzione, intorno all' *azione dell' avvelenamento acuto per picrotossina, stricnina, idrato di cloralio.*

Discussione.

GOLGI. Rilevando l' importanza dei resultati comunicati dal collega *Donaggio*, particolarmente approva il riserbo che egli mantiene nella interpretazione. Crede giusto il riserbo riguardo al significato del-

l' apparato reticolare endocellulare, dovendo egli pure dichiarare di trovarsi nell' impossibilità di dare una fondata interpretazione sul significato di quella particolarità di fina organizzazione delle cellule nervose. Di fronte a *reperti ben accertati*, se essi sono in apparente contraddizione o se i resultati che s' ottengono con taluni metodi non coincidono con quelli che s' ottengono con altri, è lecito esprimere la speranza che altri metodi riempiano le apparenti lacune o facciano scomparire le apparenti contraddizioni. Riportandosi ai resultati descritti dal collega *Donaggio, Golgi* non si sente ben sicuro che esista una corrispondenza tra le fibrille che formano il corpo cellulare ed i così detti prolungamenti protoplasmatici e le fibrille, di natura sicuramente nervosa, che formano il prolungamento nervoso, e che entrando nel corpo cellulare si portano alla periferia di questo, formando, ciò che egli ha veduto nelle cellule nervose della corteccia cerebrale, uno strato periferico nel corpo della cellula medesima. Se una differenza esiste, come egli è inclinato ad ammettere, forse nella differenza stessa si potrebbe trovare una spiegazione dei resultati illustrati dal *Donaggio* riguardo alla strappatura del nervo ischiatico. Richiama su questo punto l' attenzione dello stesso collega che ha la fortuna di potere proseguire con intensità le sue ricerche.

DONAGGIO. Ringrazio il senatore *Golgi* per l' interesse preso alle comunicazioni che ho svolte. Le fibrille cilindrassili, secondo quanto ho potuto osservare, originano in vario modo: nel tipo cellulare (che ho chiamato primo tipo), nel quale tutte le fibrille dei prolungamenti protoplasmatici vanno a formare il reticolo fibrillare endocellulare, il prolungamento cilindrassile origina esclusivamente dalle fibrille del reticolo; nel tipo cellulare (secondo tipo), nel quale esistono fibrille che trascorrono a traverso l' elemento cellulare e fibrille che vanno a formare la rete, le fibrille cilindrassili originano o prevalentemente dalla rete o prevalentemente dalle fibrille lunghe. Esistono casi in cui il cilindrasse pare origini quasi esclusivamente dalle fibrille lunghe. Ho potuto osservare nei miei preparati che l' origine delle fibrille cilindrassili dalla rete può avvenire o dalla porzione più esterna della rete endocellulare, o dalla porzione media, o, talora, dalla porzione profonda, centrale della cellula, da quello che ho chiamato cercine perinucleare. Le fibrille del reticolo nelle cellule delle corna anteriori resistono di fronte allo strappo dello sciatico; tuttavia avvengono in esso modificazioni notevoli.

CENTANNI E. — Studi di iscometria sul sangue in rapporto alla traslazione del glucosio.

Il punto di partenza di queste ricerche è stato la considerazione, tratta dagli studi sull' immunità e sul ricambio, che esiste una comu-

nanza estesissima di stomiti o ricettori specifici fra sangue e tessuti, nel sangue tanto per la parte morfologica, come per la plasmatica.

Per la parte morfologica gli studi sui sieri citotossici più diversi hanno dimostrato che, anche quando nel materiale iniettato sia esclusa assolutamente la mescolanza di sangue, il siero ottenuto risulta tuttavia provvisto di proprietà emolitiche. Per la parte plasmatica sappiamo che il siero, anche in condizioni naturali, possiede estremamente esteso il potere di anticorpo, cioè di trattenere principî attivi che altrimenti andrebbero a combinarsi coi tessuti sensibili. Nel capitolo del ricambio il caso più dimostrativo viene offerto dai proteidi respiratori, che fissano l' ossigeno circolante, come poi fanno i tessuti ai quali essi lo trasmettono; proteidi che, secondo le varie classi animali, sono legati tanto alla parte globulare del sangue, emoglobina, quanto alla plasmatica, emocianina.

Segue da questa condizione di cose che, allorquando un corpo penetra nel torrente circolatorio, viene a stabilirsi una concorrenza di fissazione fra sangue e tessuti, e il conoscere la potenza di queste forze antagoniste e le influenze che le modificano, significa rendersi ragione degli scambi nutritivi e con essi dei loro disordini e dell' effetto dei tossici introdotti. Questo è il compito della iscometria, dottrina che misura la tenacità delle fissazioni molecolari.

L'O. ha cominciato ad applicare questo indirizzo di studi ai principî del riassorbimento alimentare: proteidi, carboidrati, grassi e alcune sostanze inorganiche. Comunica i resultati ottenuti pel glucosio.

La questione del glucosio ematico rimane nella scienza una delle più tormentose e più oscure. La scomparsa del glucosio nel sangue conservato, attribuita a processo fermentativo, glicolisi, senza che peraltro le ripetute ricerche sieno riuscite a svelare alcuno dei prodotti noti di decomposizione del glucosio, potrebbe farsi entrare in questo ordine di idee, interpretarsi cioè come una fissazione più intima da parte dei proteidi del sangue, quando si riuscisse a mettere di nuovo in luce nella sua integrità il glucosio scomparso. L'O. ha cercato questi agenti nell' estratto dei tessuti e in alcune sostanze della chimica comune.

Fra i tessuti esaminati (fegato, muscolo, pancreas, polmone, rene, milza), il fegato è resultato in grado più eminente provvisto della proprietà di far riapparire il glucosio nel siero che prima con la conservazione ne sembrava privo. Contro la interpretazione del *Biat* di questo fatto, che il glucosio aumentato provenga da trasformazione del glicogene epatico sotto l' influenza dell' enzima amilolitico del sangue, l'O. porta il fatto che riesce parimente attivo l'estratto epatico dimostrato, con la bollitura in acido, libero di glicogene.

Ma anche dopo questa dimostrazione, come nell' analoga dell'*Embden*, che vede aumentare il glucosio nel sangue fatto circolare

attraverso il fegato privo di glicogene, resta ancora a stabilire se il glucosio riapparso, piuttosto che da liberazione del glucosio diventato intramolecolare coi proteidi del siero, provenga da quello intramolecolare contenuto nei proteidi dello estratto epatico. L'O. elimina questa obbiezione dimostrando: 1° che il glucosio riappare in tanta maggior quantità per quanto più nel siero con la conservazione se ne era fatta progredire la scomparsa; 2° e questa è la prova perentoria, che l' estratto epatico attivo si può ridurre a tale concentrazione (lavaggio della emulsione, separazione del coagulo a 48°, precipitazione con sali neutri, dialisi) che esso metta in libertà una quantità di glucosio superiore al suo stesso peso.

Quanto agli agenti comuni, fisici e chimici, anche essi sono provvisti, sebbene sembra in minor grado che gli agenti fisiologici, della proprietà di aumentare o diminuire nel siero il glucosio rivelabile. A questo riguardo l'O. avendo confrontato i diversi metodi d' estrazione del glucosio dai proteidi, ha confermato che ognuno dà un titolo differente, e cioè non rivela la quantità assoluta di glucosio, ma quella relativa all'abbassamento del potere iscometrico che esso porta sulla molecola proteide fissatrice. Il metodo più specialmente impiegato è stato la precipitazione con acido fosfovolframico o con sublimato e la determinazione secondo *Pflüger-Allihn.*

Risulta da queste ricerche la perfetta analogia nella traslazione da parte del sangue dell' ossigeno e del glucosio. Ambedue contraggono combinazioni labili coi proteidi circolanti, e come l'ossigeno possiede rispetto all'emoglobina un fermento fissativo, ossidasi, e uno dissociativo, catalasi, del pari il glucosio ha un principio fissativo dato dai leucociti a cui si riporta la glicolisi, e uno dissociativo dato dal fegato; alla glicolisi può contrapporsi la formazione della metaemoglobina. Questa analogia era già sospettata dai fisiologi, rappresentando ossigeno e glucosio due elementi che operano insieme come massimi fattori nell'organismo della funzione energetica.

Questi studi, dal campo della fisiologia, sono atti ad estese applicazioni nel campo della patologia, come l'O. si propone. Si nota intanto l' aiuto reciproco che le teorie sulla immunità portano alla soluzione dei problemi fisiologici, e come d' altra parte ne riescano corroborati alcuni principî della immunità secondo le idee dell'O. cioè che esistono stomiti o ricettori specifici anche pei composti definiti della chimica comune, oltre che per gli antigeni; che per la produzione di anticorpi non è necessario ammettere un distacco cellulare, ma solo una esaltazione degli stomiti traslatori che esistono fisiologicamente nel sangue.

CENTANNI E. — Sulle condizioni di formazione dei trombi di precipitine.

L'O. ricorda di aver segnalato (*Cbl. f. Bakt.*, Bd. 35, 1903) una forma di precipitine, che si incontrano in individui soggiaciuti a malattie esaurienti e in animali sottoposti a intossicazioni continuate, le quali offrono i caratteri principali: 1° di dar precipitato quando si diluisce il siero in soluzione fisiologica, 2° di reagire con estratto d'organi di diverse razze animali fuori delle leggi della specificità.

Sotto questo duplice aspetto le autoprecipitine venivano a trovarsi, di fronte alle eteroprecipitine, in una posizione del tutto speciale, tanto che *Michaelis* (*Bioch. Cbl.*, Bd. 2° 1904) non ha ritenuto affatto escluso che si possa trattare di semplici coaguli di fibrina. Contro questa interpretazione l'O. porta i caratteri differenziali che diede nei primi studi, come pure i resultati delle ultime ricerche sulle etero-precipitine.

Fra i caratteri stanno più specialmente che il siero con autoprecipitine non coagula prima di 70°, laddove un umore con coagulazione impedita, come il plasma peptonico, dà già a 56° un forte coagulo di fibrinogene. Inoltre sul precipitato riesce affatto negativa la reazione di *Weigert* per la fibrina.

Recenti ricerche sulle eteroprecipitine hanno dimostrato che precipitina e precipitogene, messi in presenza nel sangue circolante, non son capaci di dar luogo a formazione di fiocchi, nè in vivo nè poi sul siero in vitro; ma in vitro basta diluire il siero con soluzione fisiologica (*Rostoski, Tobben*) perchè la precipitazione compaia. Parimenti riguardo alla specificità, per le eteroprecipitine si è visto che, oltre la specificità di razza, ve ne ha un'altra di composizione, per cui il siero preparato col tessuto di una specie animale, dà reazione anche con tessuti di altre specie (*Uhlenhuth, Kluck*), reazione che comparisce specialmente colla vaccinazione prolungata.

L'O. preparando animali ha potuto confermare questi fatti e dimostrare che vi ha perfetto riscontro nelle eteroprecipitine di quanto aveva prima rivelato per le autoprecipitine. Risolta la questione di separare negli estratti de' tessuti il precipitogene dal fibrenzima, e quella di differenziare al microscopio nei proteidi rappresi entro un vaso la fibrina, il precipitato dà precipitina e l'albumina semplice coagulata, ritiene di poter sottoporre gli animali preparati tanto a diluizione del sangue, quanto a iniezione di precipitogene dei tessuti, per verificare se sotto queste condizioni si riesce a provocare precipitati nel sangue circolante, e quale considerazione meritino le autoprecipitine in patologia nella produzione delle trombosi, che specialmente si incontrano nelle forme marantiche e accompagnate da copioso riassorbimento di tessuti.

GALEAZZI R. — Sul trapianto della cartilagine interepifisaria.

È noto come recenti ricerche sperimentali, eseguite dall' *Helferich* e dallo *Zoppi* nel Laboratorio dell' illustre prof. *Foà,* non solo hanno dimostrato l' attecchimento della cartilagine interepifisaria, tanto in innesto autoplastico, quanto nel trapianto omoplastico, ma hanno messo fuori di dubbio che, negli animali d' esperimento, questa cartilagine interepifisaria non perde la sua capacità fisiologica a produrre osso normale e la conserva anzi, secondo lo *Zoppi,* sino al punto di provvedere ad un accrescimento in lunghezza dell' osso, in limiti che si avvicinano a quelli normali.

Ora queste esperienze non toccano soltanto un interessante quesito di biologia generale, ma presentano una straordinaria importanza per le applicazioni pratiche che esse potrebbero avere in patologia umana, in cui non tanto raramente si hanno deformità ed arresto di sviluppo degli arti, secondari a vizi di prima formazione od a lesioni della cartilagine interepifisaria da cause di natura diversa, in cui le nostre risorse furono sinora assolutamente nulle.

È naturale quindi che così seducenti risultati della patologia sperimentale, inducessero a tentarne la prova sull' uomo.

Un primo esperimento fu fatto dal dott. *Zoppi* nell' Istituto dei Rachitici di Milano da me diretto. Si trattava di una lesione della cartilagine interepifisaria inferiore della tibia da pregressa osteomielite acuta, la quale non era stata distrutta nella sua totalità, ma soltanto nella sua parte centrale.

Il dott. *Zoppi,* allo scopo di correggere la deformità consequente ad uno sproporzionato sviluppo in lunghezza del perone in confronto della tibia, isolò e distaccò la cartilagine inferiore del perone e la trapiantò nel punto centrale della tibia, fra l' epifisi e la diafisi, dove la cartilagine era stata distrutta. Due mesi dopo l' operazione la cartilagine era ancora vivente.

Recentemente, trascorsi ormai due anni dall' atto operativo, io ho potuto esaminare la ragazza ora quindicenne e trarne la radiografia dell' arto operato, dalla quale risulta che non esiste più traccia di cartilagine interepifisaria trapiantata. Nel punto centrale è completa la fusione delle trabecole ossee della diafisi con quelle dell' epifisi e, come si è mantenuta la forma speciale della tibia a guisa di forca per maggiore sviluppo delle parti laterali, dove persiste la cartilagine, rispetto alla parte centrale, è pure persistente quell' identica differenza di lunghezza fra la tibia sana e quella operata che esisteva prima del trapianto.

Un secondo tentativo fu da me eseguito in una ragazza di 15 anni presentante una deformità della mano non comune, caratterizzata dalla

sua deviazione verso il lato radiale, la quale aveva la sua eziologia in un distacco epifisario sofferto nove anni prima nell'epifisi inferiore del radio: evidentemente la guarigione avvenuta mediante una cicatrice connettiva nel terzo esterno della cartilagine interepifisaria che ne rimase disturbata nella sua funzione, così che la metà esterna dell'osso si arrestò nel suo accrescimento in lunghezza: quindi, deformità e grave perturbamento nell'uso della mano. La radiografia che ho l'onore di presentare dimostra una obliquità anormale della cartilagine epifisaria, la quale manca poi nel suo terzo esterno ove le trabecole ossee passano dalla diafisi all'epifisi.

Per correggere la conseguente deformità aggravata naturalmente dalla sproporzione nell'accrescimento delle due ossa dell'avambraccio, ed ho praticato il distacco della cartilagine interepifisaria inferiore del cubito e l'ho innestata nella parte esterna della regione interepifisaria del radio, nel punto in cui la sua cartilagine si dimostrava perduta. Con ripetute radiografie ho seguito quindi le sorti della cartilagine innestata.

La radiografia eseguita venti giorni dopo l'operazione dava ancora della cartilagine innestata un'immagine netta, normale per cui essa era ancora certo vivente, ma quella eseguita 40 giorni dopo mostra questa cartilagine sostituita da un tessuto omogeneo opaco, evidentemente in via di ossificazione; ed in quella eseguita un anno dopo è innegabile la scomparsa della cartilagine innestata, la quale fu sostituita da sostanza ossea.

Attualmente, 18 mesi dopo l'operazione, il risultato ortomorfico e funzionale è ancora eccellente, nè è da pensare che la deformità si rinnovi, per l'avvenuta estirpazione della cartilagine del cubito al cui accrescimento esagerato, in grado maggiore che all'obliquità della linea epifisaria, spettava la responsabilità dell'alterazione di forma; ma d'altra parte l'osso si avvicina al suo accrescimento completo, e, dalle esatte misurazioni che ho praticato, è innegabile un maggiore sviluppo della metà interna della diafisi radiale rispetto alla metà esterna.

Ho fatto un terzo tentativo in una bambina di sei anni affetta da mano valga assai grave e ciondolante per modo da essere possibile la lussazione completa della mano verso il lato radiale, unicamente per azione del suo peso.

La deformità era dovuta in questo caso alla scomparsa dell'epifisi inferiore del radio per processo osteomielitico svoltosi nei primi anni di vita ed alla sproporzione conseguente nello sviluppo delle due ossa dell'avambraccio.

In questa circostanza, praticata la condrectomia del cubito, io ho cruentato il moncone radiale ed ho portato a contatto di esso una piccola porzione della diafisi del terzo metatarso del piede sinistro, coll'intera epifisi distale.

Anche qui la correzione della forma fu ottima, ma, benchè l'esperienza dati appena da un mese, è quasi certo che il risultato del trapianto cartilagineo sarà negativo. La radiografia imperfetta, perchè fatta attraverso una finestra dell'apparecchio in gesso, dimostra che la parte trapiantata ha conservata la sua forma e si è saldata colla diafisi radiale, la porzione diafisaria è in preda ad evidente parziale riassorbimento lacunare, ma la cartilagine interepifisaria e di rivestimento non lasciano più alcuna ombra sulla radiografia, quale si osserva per le epifisi degli altri metatarsi rimasti in sito; il che dimostra che quasi sicuramente essa è andata perduta ed è inevitabile la sua sostituzione con tessuto osseo per parte di quello della diafisi radiale.

È superfluo che io affermi che in questi innesti ho seguito nell'uomo quelle norme di tecnica che le esperienze sugli animali hanno dimostrato migliori per ottenere risultati positivi.

Certamente questi primi tentativi sull'uomo sono ancora troppo poco numerosi per permettere di trarne delle conclusioni sicure, benchè la radiografia, colla quale possiamo seguire il processo in tutte le sue fasi, dia loro il valore di esperimenti. Certo però si può dire che i risultati sono poco incoraggianti e lontani assai da quelli della patologia sperimentale.

Poichè se le esperienze di *Helferich* dimostrano unicamente la conservazione della vitalità ed anche, benchè incompletamente della funzione della cartilagine distaccata e ripiantata in sito, cioè la guarigione anatomica e funzionale di un distacco completo della cartilagine interepifisaria; la portata delle esperienze del dott. *Zoppi* va assai oltre, in quanto dimostra che questa cartilagine, trapiantata nella estremità ossea corrispondente dall'uno all'altro individuo della stessa specie animale, non solo attecchisce, ma è capace di corrispondere ai bisogni funzionali del suo nuovo ambiente e ad esso rispondere fino al completo accrescimento dell'osso con una attività proliferatrice che si può dire fisiologica.

Ora è innegabile che questi risultati vengono a modificare alquanto il concetto biologico della cartilagine epifisaria, inquantochè la funzione di questo tessuto parrebbe regolata da leggi stabili che non solo debbono essere esclusive per una determinata specie animale, non solo variano secondo le diverse ossa, ma debbono però variare per ogni individuo della medesima specie animale, inquantochè questa cartilagine interepifisaria deve provvedere coi suoi elementi a quel determinato accrescimento in lunghezza ed a quel dato aumento in spessore che variano evidentemente in misura notevole da individuo ad individuo.

Invece, dalle esperienze dello *Zoppi*, si verrebbe a concludere che questa cartilagine innestata, messa in condizioni favorevoli ed in un in-

dividuo nel periodo d' accrescimento, è capace di risentire gli stimoli funzionali che le vengono dal nuovo ambiente e in essi adattare la propria attività formatrice. Esse ci portano a modificare il concetto, che finora s' è avuto, della individualità relativa della cartilagine interepifisaria, a considerarla quasi come un organo, mentre in realtà non rappresenta che una parte del tessuto cartilagineo dell'epifisi, che da questo si differenzia soltanto per la disposizione dei suoi elementi, voluta dalla sua funzione speciale di dover provvedere all' accrescimento in lunghezza dell' osso; ma la cui attività proliferatrice è già prestabilita, perchè in relazione collo sviluppo scheletrico dell' individuo e fatalmente cessante in quel determinato momento di funzionare.

Certo gli studi più recenti sull' adattamento funzionale possono benissimo giustificare questi risultati, ma è pure necessario ricordare come essi sieno alquanto in contrasto coll'esperienza fatta in patologia umana rispetto alla estrema delicatezza e vulnerabilità di questo tessuto, di cui abbiamo ogni giorno le prove nei disturbi funzionali conseguenti a lesioni anche leggere, in contraddizione colle esperienze di *Maas* ed *Helferich* sulla capacità rigeneratrice della cartilagine interepifisaria.

Queste considerazioni lasciano pensare che l'interpretazione dei risultati sperimentali possa essere modificata da studi ulteriori; che la ragione della differenza fra questi e gli insuccessi dei tentativi nell'uomo possa risiedere in una maggiore attività compensativa dei tessuti degli animali d' esperimento e che forse il mantenimento della lunghezza ossea nei limiti quasi normali nell'animale d'esperienza, possa essere dovuto parzialmente all'allungamento dell'epifisi per apposizione esagerata di tessuto osseo, da parte della cartilagine d'incrostazione, o ad un maggior accrescimento della cartilagine interepifisaria dell'estremità opposta dell' osso su cui avvenne l'innesto.

Onde cercar di chiarire queste incertezze ho iniziato una serie di esperienze, sui risultati delle quali mi riservo di riferire fra non molto, non essendo ancora in grado di dare delle conclusioni definitive.

Seduta antimeridiana del 29 Aprile.

Presidenza MONTI.

Sono presenti i Soci: C. Golgi, P. Foà, A. Di Vestea, A. Franchetti, L. Fiori, R. Vigliani, G. Marchetti, G. Vaselli, M. Segàle, A. Fabris, P. Sisto, F. Vanzetti, U. Parodi, G. Cagnetto, E. Ravenna, M. Jatta, R. Longari, A. Bonome, P. Guizzetti, A. Marrassini, A. Dionisi, N. Tiberti, G. Guerrini, G. Galli, A. Pepere, J. Ghilarducci, E. Centanni, G. Brigante-Colonna, E. Marchiafava, A. Bignami, R. Ugolini, A. Nazari, G. Fichera.

PELLIZZI. — Rapporti fra idiozia e sclerosi sistematiche.

Riferisco brevemente il caso di un giovane di 23 anni affetto da paraplegia spasmodica famigliare da me osservato clinicamente a Torino. Nei sintomi il soggetto aveva presentato oltre alla paraplegia, deficienza intellettuale ed in seguito una psicosi con decorso ed esito molto affine alla demenza precoce. All' esame microscopico riscontrai mancanza di ogni lesione flogistica, cromatolisi periferica grave e lieve atrofia degli elementi nervosi nella corteccia. Nel midollo sclerosi delle vie piramidali diretta e crociata dei fasci di *Flechsig*, di *Gowers* e di *Goll*.

Il caso presenta strette affinità anatomiche colla idiozia familiare amaurotica e colle aplasie descritte da *Mya, Levi,* da *Finizio* e da *Donaggio* da un lato; dall'altro colle sclerosi combinate o no, primitive famigliari alle quali si associano così sovente anomalie psichiche e deficienza intellettuale, ed anche coi recenti reperti di alcuni casi di paralisi progressiva infanto-giovanile e di alcuni casi di demenza precoce.

Queste affinità dimostrano che la lesione funzionale psichica è dovuta molto probabilmente alla alterazione di cellule e fibre nervose a funzione psichica, come le lesioni motorie son dovute a sclerosi primitive sistematiche di ordini di cellule e fibre a funzioni motorie. Dimostrano inoltre come sia molto probabile la reale continuità clinica e patogenetica ed anatomica fra certe forme di idiozia, di paralisi progressiva, di demenza precoce già accennata da *Alzheimer* e da *Klippel*.

PANE N. — Su alcune speciali condizioni capaci di rendere mutevole l'emolisi batterica.

Conclusioni. — 1. L'emolisi di sangue frescamente defibrinato del coniglio può aver luogo nel brodocoltura di batteri durante i primi due giorni del loro sviluppo quando la reazione del liquido diventi nettamente acida.

2. L'aggiunta di gr. 0,2 °/₀ di carbonato sodico cristallizzato nel brodo da coltura, reso previamente di reazione neutra, impedisce l'emolisi, durante lo sviluppo dei batterii, almeno nei primi due giorni. Lo streptococco settico virulento può fare eccezione; ma in ogni caso l'emolisi è molto meno cospicua di quella che ha luogo, già dopo poche ore del suo sviluppo, quando la reazione del brodo è acida.

3. Anche nel coniglio, che soccombe rapidamente all'infezione streptococcica con fortissima emolisi, la reazione del sangue appena dopo avvenuta la morte è acida.

4. L'acido sarcolattico del brodo a parità di condizioni favorisce l'emolisi batterica molto meno che l'acido formico, il quale può, aggiunto in minima proporzione nel brodo prima d'innestarvi il batterio, renderlo emolitico anche se non ha questa proprietà, ad esempio lo pneumococco.

5. È probabile, che, eccezione fatta per lo streptococco settico, l'emolisi batterica in vitro, verificantesi più o meno tardivamente, sia prodotta dal successivo accumularsi dell'acido formico, che si produce nelle colture.

In ogni modo una minima quantità d'acido formico in brodocoltura, da produrre una reazione acida non superiore a quella reperibile ad esempio nella coltura di streptococco, è capace di produrre emolisi abbastanza pronta e cospicua.

PANE N. — Sulla biologia di un batterio viscoso patogeno.

Circa due anni fa, uno degli asini del mio Istituto sieroterapico, immunizzati contro lo pneumococco, senza causa apprezzabile, una ventina di giorni dopo l'ordinario salasso, cominciò a perdere la sua vivacità, dopo qualche altro giorno presentò una tumefazione limitata a mo' di bozza, molle nella regione addominale. Contemporaneamente cominciò a rifiutare buona parte dell'ordinaria razione di cibo. La bozza, su cui si praticava ripetutamente il massaggio con soluzione di sublimato 1 °/₀₀, scomparve completamente dopo 8 giorni; ma l'asino continuò a peggiorare, e 26 giorni dopo l'inizio della malattia morì con lunga agonia. La sezione fu fatta meno di un'ora dopo avvenuta

la morte e macroscopicamente non si trovò nulla che chiarisse la causa della morte; ma la milza, molto ingrandita (gr. 920), scura, a polpa molle, poltacea, il sangue scuro, indicavano una infezione generale. Con tutte le cautele fu fatto l' esame batteriologico, e dal sangue e dalla milza si ottenne lo sviluppo di un unico batterio (dal sangue in pochi esemplari per cc., dalla milza in numerosi). Questo batterio ha forma di bastoncelli che nel brodocoltura sono per lo più riuniti a due o più, aventi la lunghezza circa il doppio di un diplococcus pneumoniae; ma nell' essudato peritoneale di cavie raggiunge una lunghezza doppia ed anche maggiore. È immobile in goccia pendente, e resiste alla decolorazione col Gram. Non si sviluppa a temperatura inferiore a 22° e fonde a 26°-28° la gelatina preparata col mio metodo, la quale fonde a circa 30°. La liquefazione si verifica molto lentamente e non ha luogo se la reazione è acida o fortemente alcalina. Le colonie, che possono divenire ben visibili ad occhio nudo, come la coltura per infissione, hanno colorito bianco grigiastro. Sull' agar nutritivo il batterio forma una patina dello stesso colorito, esilissima. A 37° si sviluppa rapidamente e rigogliosamente nel brodo di carne ricco di peptone (peptone Wite gr. 1 $^1/_2$ $^0/_0$) intorbidandolo uniformemente. Non si sviluppa sulle patate e molto scarsamente nel latte sterilizzato e nell' urina. Esso è patogeno per la cavia, che nell' inoculazione intraperitoneale di mezzo cc. di brodocultura soccombe nelle prime 24 ore. Il coniglio in dose sufficiente di brodocoltura (2 a 4 cc.) per via intraperitoneale o endovenosa soccombe dal 2° al 4° giorno con lunghissima agonia. Nel sangue i bacilli sono molto scarsi, nell' essudato peritoneale molto numerosi. Se il coniglio per la dose insufficiente non soccombe, esso si rileva molto lentamente ed acquista una maggiore suscettibilità, invece di aumentare la sua resistenza contro lo stesso bacillo.

Un carattere molto interessante del brodocultura, ed in grado minore anche della gelatina liquefatta, è la viscosità che acquista fin dalle prime ore di sviluppo del batterio. Questa viscosità varia in rapporto della quantità più o meno scarsa del glucosio derivante dalla carne e cresce entro certi limiti se esso vi si aggiunge in piccola quantità (gr. 0,5 $^0/_0$). Anche la glicerina in dose non superiore al 5 $^0/_0$ produce questo effetto. Invece lo zucchero di canna rimane inefficace. Nei mezzi glucosati non ha mai luogo sviluppo di gas.

Il massimo della viscosità nelle condizioni anzidette si ha quando la reazione del brodo è neutra o leggermente alcalina.

Batterii viscosi sono stati coltivati dal latte filante (*Guillebeau*, *Adamez*) dalla birra filante (*Pasteur*, *van Laer*) dal vino filante (*Pasteur*, *Kramer*) dall' urina filante (*Malerba* e *Sanna Salaris*), ma nessuno, che io sappia, è stato coltivato da organi di animali e con caratteri di un vero batterio patogeno, se si eccettui il bacillo isolato da un' angina da *Nicolas*.

L' assenza di sviluppo nel vino e nella birra sterilizzati, lo scarsissimo sviluppo nell' urina e latte sterilizzato, dove nessun accenno di viscosità compare, e finalmente la differenza di altri caratteri essenziali distinguono nettamente il batterio da me isolato dai viscosi descritti dagli altri autori. Sia a causa della sua provenienza come per il suo potere d'azione nella cavia e nel coniglio, mi sembra giusto chiamarlo *bacillo viscoso patogeno*.

Discussione.

FOÀ. Chiede se ha fatto confronti col bacillo mucoso del naso.

PANE. Dice che è un'altra cosa, e che questo bacillo non produce sostanze mucose.

G. FICHERA. — Sulla ipertrofia della ghiandola pituitaria consecutiva alla castrazione.

Per portare un contributo allo studio della fisiopatologia della ipofisi ho intrapreso delle ricerche, durante le quali ho potuto rilevare un fatto la cui conoscenza mentre indica relazioni nuove tra l' ipofisi ed altri organi, concorre a chiarire la quistione dell' attività funzionale della ghiandola pituitaria stessa.

Il fatto osservato tanto nel rapporto macroscopico che in quello microscopico consiste nell' ipertrofia ed iperplasia della ghiandola pituitaria degli animali castrati, rispetto a quella degli animali interi della stessa specie, della stessa razza, della stessa età e dello stesso peso circa. Con le pesate fatte su 50 galli sono riuscito a stabilire che nei galli l'ipofisi pesa cg. 1,33; con le pesate eseguite su 50 capponi ho ottenuto un peso medio di cg. 2,67.

Come è facile rilevare il rapporto nel peso medio tra l' ipofisi del gallo e quella del cappone sta come 1 : 2; e la differenza nei singoli casi è tale che il peso massimo della ipofisi di gallo non raggiunge mai il peso minimo di quella di cappone. Con altre pesate ho accertato che il peso medio del cervello è uguale tanto nei galli quanto nei capponi e conseguentemente ho escluso che la differenza nel peso medio delle ipofisi sia in rapporto con un ineguale sviluppo degli organi interni, in questo caso ad esempio dell' encefalo.

Con l' esame istologico ho rilevato che mentre l' ipofisi del gallo è poverissima di elementi cromofili specie eosinofili; l' ipofisi del cappone invece è straordinariamente ricca di cellule grandi, rigonfie, contenenti granuli e zolle di sostanza eosinofila talora in quantità così abbondante da restarne gremite.

La presenza nella ghiandola pituitaria dei galli castrati, di un numero così straordinario di cellule eosinofile ritenute concordemente

(da *Saint-Remy, Caselli, Vassale, Benda, Pirone, Morandi, Guerrini, Launois, Cagnetto*), come elementi in piena attività secretiva, e la stessa notevole ipertrofia totale mi fecero sin da principio pensare che la ghiandola pituitaria negli animali castrati si ipertrofizza perchè compie un lavoro superiore all' ordinario.

Per stabilire in qual modo l' estirpazione dei testicoli possa portare a questa conseguenza e per ricercare di quale natura sia il legame tra ghiandola pituitaria e ghiandole sessuali, istituii due serie di ricerche.

Avendo prima studiata l'ipertrofia della ipofisi nei capponi adulti, volli in seguito ricercare in quanto tempo essa si stabilisce. A questo scopo praticai l' asportazione dei testicoli a tre giovani galli i quali uccisi rispettivamente dopo 5, 20, 25, giorni dall' operazione. L' ipofisi dell' animale sacrificato 5 giorni dopo l' atto operativo aveva macroscopicamente presso a poco le proporzioni dell' ipofisi del gallo normale ed istologicamente poco ne differiva. Negli altri animali invece, già dopo 20 giorni dalla castrazione, l'ipofisi era notevolmente aumentata di dimensioni, del peso circa doppio del normale e nella struttura la ghiandola pituitaria si presentava uguale a quella del cappone adulto per lo straordinario numero di cellule grandi, rigonfie, gremite di sostanza eosinofila.

Da queste ricerche risulta con quanta prontezza e rapidità avvengono nell'ipofisi le modificazioni consecutive alla castrazione. In un'altra serie di esperimenti sottoposi tre capponi adulti ad iniezioni di estratto di testicolo di gallo, praticando in un cappone una sola iniezione e negli altri due iniezioni.

La ghiandola pituitaria del primo cappone ucciso dope 15 ore dall' iniezione sottocutanea di estratto testicolare, si presentò istologicamente con elementi rimpiccoliti a citoplasma debolmente granuloso e quasi del tutto privo di sostanza eosinofila, di cui solamente qualche raro elemento racchiudeva granuli o piccolissime zolle. Di guisa che nell' insieme le sezioni dell' ipofisi del cappone iniettato avevano una struttura paragonabile a quella dell' ipofisi del gallo normale. In seguito a questo risultato, che potei controllare nel secondo cappone sottoposto a due iniezioni di estratto testicolare, lasciai il terzo cappone iniettato senza alcun trattamento per nove giorni. All' esame istologico della ipofisi, di questo terzo animale cui sospesi le iniezioni, la ghiandola pituitaria presentò la struttura ad essa propria nel cappone; di conseguenza potei assodare che le modificazioni apportate nella struttura della ipofisi del cappone dalle iniezioni di estratto testicolare di gallo come prontamente si manifestano così rapidamente regrediscono, e scompaiono ove cessi di agire la causa che le determina.

Gli esperimenti ora cennati, per il modo stesso onde furono condotti e per i risultati ottenuti dalla semplice iniezione di estratto di

testicolo, conducono alla prova diretta della esistenza di una secrezione interna delle ghiandole sessuali, la cui presenza ha importanza per l'attività funzionale della ghiandola pituitaria.

Per confermare le ricerche esposte ne ho eseguite altre su tori e su buoi, su bufali interi e bufali castrati; su coniglie e cavie normali e su coniglie e cavie sottoposte all'ovariectomia bilaterale; mi limito a riferire i risultati ottenuti.

Per i tori di peso medio dell'ipofisi (su 5 pesate) risultò in grammi 3,35, mentre nei bovi il peso medio di 5 pesate fu di grammi 4,46.

Nei bufali la differenza fu ancora maggiore, poichè mentre nei 5 normali il peso medio dell'ipofisi fu di grammi 1,80, nei 5 castrati il peso medio risultò di grammi 5,45.

Quanto alle ricerche fatte sulle cavie e sulle coniglie per studiare il rapporto tra ghiandole sessuali femminili e ghiandola ipofisaria, dirò prima che un indizio della resistenza di questi rapporti si poteva trovare nel fatto che per le femmine di animali diversi *Guerrini* e *Morandi*, e per quella dell'uomo *Comte*, *Lannois*, *Moulon* e *Morandi* avevano accertato che nella gravidanza avviene una notevole ipertrofia dell'ipofisi, cui fa riscontro istologicamente nella porzione ghiandolare la presenza di grande numero di cellule in grande attività secretiva, ripiene di sostanza eosinofila, la presenza di cellule in moltiplicazione e di vasi ampî e turgidi. Le mie ricerche riguardano 5 cavie e 5 coniglie.

Ho ottenuto in due cavie normali peso dell'ipofisi cg. 1,50; cg. 1,35, nelle tre ovariotomizzate ho avuto i seguenti risultati dopo 10 giorni dall'operazione: peso dell'ipofisi cg. 1,50; dopo 20 cg. 1,85; dopo 30 cg. 2,30.

Nelle 2 coniglie normali il peso dell'ipofisi era in un caso di cg. 1,60, nell'altro di cg. 1,80, corrispondente invece a quello dato in media da *Rogowitsch*, *Stieda*, *Comte*, *Hofmeister*; nelle tre coniglie con ablazione dell'ovaio il peso dell'ipofisi risultò rispettivamente nella coniglia operata da 10 giorni in cg. 2,00; in quella operata da 20 in cg. 2,20 e nella terza operata da 30 giorni in cg. 3,10.

Le ricerche fatte sulle cavie e sulle coniglie con asportazione delle ghiandole sessuali confermano quelle eseguite sui galli castrati, anche per l'epoca nella quale si stabilisce la ipertrofia della ghiandola pituitaria, che è abbastanza breve, variando tra i 15 e i 30 giorni dopo l'operazione.

Prima di terminare ricordo che tenendo conto della ipertrofia con iperplasia della ghiandola pituitaria riscontrata in seguito alla tiroidectomia od a lesioni della tiroide, in seguito ad estirpazione delle capsule surrenali, ed a quelle di notevoli proporzioni che segue l'ablazione delle ghiandole sessuali, sorge evidente il legame intimo che passa tra l'attività funzionale delle varie ghiandole a secrezione interna.

All' esame istologico le ghiandole ipofisarie delle cavie e delle coniglie castrate mostrarono straordinario aumento delle cellule eosinofile, che spesso occupavano tutto il campo microscopico, presenza di numerosi elementi in cariocinesi, e ricca irrorazione sanguigna.

M. JATTA e G. COSCO. — Sulla trasmissibilità della tubercolosi umana ai bovini.

Nel Congresso sulla tubercolosi, tenutosi a Londra nel 1901, il *Koch* affermò, che la tisi perlacea era differente dalla tubercolosi dell' uomo.

Una delle ragioni che il *Koch* portò a sostegno di questa sua tesi fu il fatto da lui osservato in una serie di esperienze eseguite in collaborazione dello *Schütz*, che col virus umano non era possibile produrre nei bovini una infezione generale di tubercolosi.

La maggior parte degli autori, che si sono occupati di questo argomento non hanno confermato i risultati del *Koch* e dello *Schütz*: e parecchi di essi, come l' *Arloing*, il *De Jong* e altri, riferirono delle ricerche, in cui i bovini, inoculati nelle vene con virus umano, morirono spontaneamente di lesioni tubercolari generalizzate dopo 17-30 giorni.

Riferimmo brevemente i risultati da noi ottenuti in una lunga serie di esperienze, eseguite nei laboratori scientifici della direzione generale di sanità pubblica, per incarico del Comm. *Santoliquido*, direttore generale.

Il materiale infettante fu ricavato dagli espettorati di uomini affetti da tubercolosi polmonare in diversi stadi. In alcuni casi furono inoculati direttamente gli espettorati, in altri l' emulsione di organi di cavie infettate con essi o le culture pure isolate di questi organi.

Come vie d' inoculazione furono adoperate le seguenti: 1. Inoculazione sottocutanea; 2. Inoculazione intraperitoneale; 3. Inoculazione endopleurale; 4. Inoculazione tracheale; 5. Inoculazione endoculare; 6. Inalazione; 7. Ingestione.

Come animali da esperimento furono adoperate vitelle sane di 3-6 mesi, saggiate prima colla tubercolina. Per le esperienze sull' alimentazione furono usate vitelle di pochi giorni.

La quantità di materiale infettante fu in alcuni casi spinta fino alla dose di 60 cmc. di espettorati e di emulsioni di organi di cavie infette, contenenti numerosi bacilli.

In una seconda serie di esperimenti fu adoperato come materiale infettante l' espettorato umano passato 20 volte attraverso la cavia, 8 volte attraverso il majale, 6 volte attraverso il majale e una volta attraverso il coniglio, o ricavato dopo 2 mesi da una lesione locale di una vitella inoculata sotto cute.

Da tutte queste esperienze si ottennero i seguenti risultati:

1. Nei bovini il materiale di origine bovina produsse sempre alterazioni gravi e diffuse a tutti gli organi.

2. Il materiale umano, ricavato dall' espettorato, o non attecchì o produsse solo alterazioni limitate al luogo dell' inoculazione.

3. Le alterazioni locali prodotte nelle vitelle dal materiale tubercolare umano dopo un periodo progressivo, di breve durata, restarono circoscritte, e poi regredirono fino a scomparire del tutto spontaneamente.

4. Il materiale tubercolare, ricavato dall' espettorato dell' uomo non attecchì sulla vitella, anche se fu passato 20 volte attraverso la cavia, 8 volte attraverso il majale, 6 volte attraverso il majale e una volta attraverso il coniglio, o se fu preso, dopo 2 mesi, da una lesione locale di una vitella.

5. Il diverso modo di comportarsi del virus umano e bovino verso le vitelle non è in dipendenza del diverso grado di virulenza.

6. L' infezione naturale nei bovini avviene, di regola, da animale ed animale, senza alcuna partecipazione dell' uomo tubercolotico.

7. Siccome non è dimostrato, che il bacillo bovino portato sull' uomo perda la sua capacità d' infettare il bue, è molto giustificata l' ipotesi che anche nell' uomo l' infezione si compia, di regola, da uomo a uomo, senza intervento dei bovini affetti da tisi perlacea.

8. Il bacillo umano e bovino rappresentano due tipi, che si differenziano, in particolar modo, per le loro proprietà patogenetiche.

9. Di regola nell' uomo si trova il tipo umano; e nei bovini il tipo bovino.

* * *

A spiegare le differenze tra i nostri risultati e quelli di altri autori, e specialmente dell' *Arloing* e del *De Jong*, noi crediamo abbiano contribuito: le vie d' infezione adoperate (via endovenosa) e i criteri adottati nell' apprezzamento dei risultati ottenuti.

Non abbiamo creduto di accettare il concetto dell' *Arloing*, che il bacillo della tubercolosi umana, quando è dotato di scarsa virulenza, produce solo alterazioni microscopiche; e che quindi per dichiarare sano un bovino inoculato con virus umano, bisogna in ogni caso ricorrere all' esame microscopico.

Nè abbiamo creduto giusto ritenere tubercolotico un animale, solo perchè al punto d' inoculazione, si forma una lesione, che, dopo un breve periodo progressivo, si circoscrive e a poco a poco scompare del tutto.

È noto come il *Maffucci* osservò il fatto, che perchè il bacillo tubercolare negli animali refrattari venga distrutto, è necessario che si formi intorno ad esso il tubercolo con tutte le sue note caratteristi-

che; e concluse: che il trovare un tubercolo fatto a spese del bacillo della tubercolosi umana in un bovino, non significa che esso tubercolo debba esser progressivo, come avviene per il tubercolo formatosi nei bovini in seguito ad inoculazione della tisi perlacea.

Ad ogni modo, trattandosi di esperienze comparative, è sempre e in tutti i casi evidente il modo differente di comportarsi dei bovini verso le due tubercolosi: l' umana e la bovina.

E nello stesso tempo siamo convinti, che, seguendo i medesimi metodi di ricerca e adottando gli stessi criteri di giudizio, scompariranno le grandi discrepanze nei risultati e resterà ben stabilito il fatto, che il materiale ricavato dall' espettorato di uomini affetti da tubercolosi polmonare non è capace di produrre nei bovini lesioni tubercolari diffuse, come quelle che produce il virus bovino.

Discussione.

PEPERE. La differenza di opinione a cui accenna il collega *Jatta* circa la recettività della tubercolosi umana nei bovini, dipende dal fatto che i diversi sperimentatori hanno ucciso gli animali in epoche varie. Certo l' inoculazione intravenosa di cultura di tubercolosi umana determina nei bovini una disseminazione di tubercoli negli organi interni e specialmente nel polmone, tubercoli che in un tempo ulteriore guariscono completamente. Questo fatto non si verifica con inoculazioni sottocutanee dello stesso materiale, avendosi allora solo fatti locali con lenta diffusione pei linfatici. Essendo in argomento dirò che avendo avuto incarico dalla Facoltà Medica di Pisa di continuare le ricerche sulla tubercolosi umana e bovina lasciate interrotte dalla morte del mio maestro prof. *Maffucci*, i tentativi di vaccinazione dei predisposti alla tubercolosi bovina con dosi progressivamente crescenti di tubercolina umana, non hanno dato i risultati che a principio promettevano e che lo stesso *Maffucci* aveva comunicato. Delle tre vitelle credute per un anno e mezzo vaccinate per i dati clinici (aumento di peso, nessuna reazione colla tubercolina, ecc.), in una bastò la gravidanza e il traumatismo del parto perchè in breve termine esplodesse una tipica tubercolosi bovina. Le altre due mostrarono quando furono uccise focolai di tubercolosi con i caratteri della tubercolosi bovina. Probabilmente si è trattato solo di una vaccinazione temporanea di pochi mesi soltanto. In una prossima comunicazione darò conto con maggiori dettagli di queste ricerche.

FOÀ. In merito alla differenza dei risultati avuti dagli egregi sperimentatori di fronte a quelli di *Arloing*, sarebbe opportuno di aggiungere la prova biologica inoculando nella cavia frammenti di visceri, i quali potrebbero effettivamente avere produzioni tubercolari così piccole da sfuggire all' indagine microscopica. Il criterio dell' an-

damento locale e benigno della tubercolosi, ad esempio per inoculazione nella pelle non ha valore assoluto. In Torino lo *Sprecher* e il *Sura* hanno raccolti casi di tubercolosi professionale delle lavandaie sul dorso della mano, e hanno rilevato che l' andamento clinico è generalmente locale e benigno; eppure si tratta in questi casi di tubercolosi umana.

Rammento l' importante prova biologica sulla differenza tra i bacilli della tubercolosi bovina e quella umana che *Kössel* ha di recente pubblicato, e che si riferiscono al modo di comportarsi dei 2 bacilli nel coniglio quando sieno introdotti a piccole dosi.

CAMPANA. La tubercolosi sperimentale è trasmessa più facilmente nelle cavie che nei conigli. Sono veramente contento che vi sieno esperimenti così numerosi di tentativi di inoculazione di tubercolosi sperimentale dall' uomo nei bovini. I dubbii che si hanno, in quei casi in cui, pur non riuscita la inoculazione nei bovini, in questi si son verificati reazioni locali, qualche reazione generale dubbia, ma dispersa dopo due o tre mesi, io credo che possono essere rischiarati come effetto di reazioni locali da sepsi, ad azioni lente, miste; da veleni del bacillo tubercolare e degli altri prodotti misti sterilizzati; i quali come veleni settici, tubercolinici, ptomaine ecc. ridestano processi reattivi locali, che possono simulare, per un po' di tempo, la flogosi tubercolare.

Inoltre, questi fatti ci fanno ricordare, che la tubercolosi dell' uomo è sempre una infezione mista, e che gli effetti deleterii di essa sono più causati dalle complicanze settiche, che dalla pura tubercolosi.

Questa coincidenza è da tener presente nello indirizzo della cura della tubercolosi, e, più di tutto, della tubercolosi pulmonare; perchè curando distintamente le due infezioni, si diminuisce notevolmente la intensità del processo tubercolare.

La tubercolina non solo reagisce per la tubercolosi, ma più per la sepsi che complica la tubercolosi; i tubercolosi asettici hanno bisogno di forti dosi di tubercolina per reagire; invece i tubercolosi con fenomeni settici reagiscono alle minime dosi di essa; questa predisposizione è maggiore nei neuropatici.

JATTA. Risponde al prof. *Foà*. Ammette che la tubercolosi della cute non sia adatta per risolvere la questione. Fa osservare come l' *Arloing* abbia seguito l' inoculazione endovenosa e come questa abbia potuto trarre in errore.

Al dott. *Pepere* dice, che è lieto che le esperienze del prof. *Maffucci* sieno da lui continuate e aspetta le ricerche del dott. *Pepere* sull' argomento. Anche egli è convinto, che i resultati dipendono molto dalla durata dell' esperimento, nel senso, che più presto si uccidono gli animali e più facilmente si trovano lesioni.

Al prof. *Compana* fa osservare, che oltre all' espettorato, ha usato come materiale materie pure e organi di cavie infettate. Fa notare, che, trattandosi di esperienze comparative, la differenza è sempre notevole tra l' azione del virus bovino ed umano sulle vitelle.

Al prof. *Foà*. Rivendica al dott. *Cosco* e a sè l' osservazione, che l' espettorato umano non era capace di produrre nei conigli tubercolosi diffusa, in essi invece la tubercolosi bovina produceva lesioni generalizzate.

Questo fatto notarono fin dal 1903 in una nota preventiva, prima del *Kossel*, *Weber* ed *Heuss*.

Fa anche osservare, che la tubercolosi umana passata attraverso il maiale diventa patogena per il coniglio; ma resta senza azione per i bovini.

NEGRI A. — Sulla filtrazione del virus vaccinico.

I principali risultati delle esperienze sulla filtrazione del virus vaccinico furono già resi noti dall'A. in una comunicazione apparsa sulla « Gazzetta medica italiana », n. 13, 1905.

L'A. si limita perciò a ricordare che la polpa vaccinica addizionata di 10-12 parti in peso di acqua distillata, sottoposta ad un minuzioso processo di macinazione e fatta passare attraverso alla candela Berkefeld V, ad una pressione di 2-3 atmosfere, dà un filtrato che mentre nei più svariati substrati nutritivi si dimostra del tutto sterile, produce, innestato sulla cornea dei conigli, la comparsa delle note forme endocellulari del prof. *Guarnieri;* innestato sulla cute della vitella la pustola vaccinica tipica.

Scopo dell'A. è quello di dare la dimostrazione dei fatti che ha potuto stabilire.

Richiama l' attenzione sui preparati microscopici che ha esposto. Si tratta di sezioni di cornee di conigli, ai quali, previe scarificazioni superficiali, fu immerso nel sacco congiuntivale un filtrato di linfa vaccinica (alla candela Berkefeld V) che si era mostrato del tutto privo di microrganismi coltivabili. Le cornee, dopo 72 ore dall' innesto, furono fissate nel liquido di *Zenker*, le sezioni colorate con il metodo del *Mann*. Nessuna diversità è apprezzabile tra il reperto che si osserva in questi preparati, e quello che si ottiene sulla cornea del coniglio con la comune linfa vaccinica attiva.

Inoltre presenta, conservata con il procedimento del *Melnikoff*, una pustola vaccinica tolta dalla cute della regione mammaria di una vitella innestata con un materiale filtrato e assolutamente amicrobico. Sulla cute dell' animale furono eseguite numerose scarificazioni, con la tecnica solita della seminazione del vaccino, e furono seminate con un filtrato di linfa vaccinica passato attraverso alla candela. Si sviluppa-

rono 15 pustole vacciniche tipiche. Una è quella che l'A. mostra, escisa in 4ª giornata; le altre furono raccolte in 5ª giornata e conservate in glicerina. Questo vaccino ha dato sulla cornea dei conigli la tipica reazione, con la comparsa di numerose forme endocellulari; innestato sulla cute di un vitello ha prodotto una pustolazione tipica e rigogliosa.

Questi fatti, messi in evidenza con l'inoculazione di virus vaccinico filtrato, e cioè la comparsa delle forme endocellulari del professore *Guarnieri* e lo sviluppo della pustola vaccinica, secondo l'A., autorizzano ora ad affermare che anche il virus vaccinico, e presumibilmente anche il virus vaioloso, sono da ascriversi a quella categoria dei così detti germi invisibili, ultramicroscopici, a quella categoria cioè di agenti morbosi che, per lo meno in alcuni stadî del loro ciclo evolutivo, hanno la proprietà di attraversare le candele porose che trattengono le forme batteriche conosciute.

A questi risultati che ha di già reso noti, l'A. può ora aggiungerne alcuni altri sulla resistenza del germe specifico del vaccino nel liquido filtrato e sul modo di comportarsi di questo germe rispetto ad altre candele meno permeabili della Berkefeld V.

Riguardo al primo punto l'A. ha potuto verificare che filtrati di linfa vaccinica mantenuti al riparo della luce ed a bassa temperatura si sono dimostrati capaci di determinare la comparsa delle forme endocellulari del prof. *Guarnieri* anche dopo 8-10 giorni da quello della filtrazione.

Per riguardo ai tentativi di filtrazione attraverso ad altre candele, l'A. può per ora riferire di una sola esperienza.

Si tratta di un filtrato ottenuto alla candela di Berkefeld e sicuramente attivo e sulla cornea dei conigli e sulla cute della vitella, che fu poi fatto passare alla candela di Chamberland B. Il liquido, dopo questa filtrazione, non ha più dato sulla cornea la comparsa del *Cytorictes*.

Ma si tratta di una sola esperienza, e l'A. crede che sarebbe prematuro il volerne trarre delle conclusioni.

Ad ogni modo egli non ha creduto inopportuno di accennare anche a questi risultati che saranno il punto di partenza di ulteriori e metodiche ricerche.

Discussione.

GUARNIERI. Convengo pienamente con quanto il dott. *Negri* ha comunicato alla Società.

Durante le mie ricerche sulla etiologia e sulla patogenesi della infezione vaccinica ho dovuto fare alcune prove di filtrazioni ed ho adoperate delle candele Berkefeld per filtrare della polpa vaccinica, e dal

filtrato amicrobico ho ottenuto le caratteristiche alterazioni delle cornee. E specialmente una volta ottenni delle alterazioni molto caratteristiche con un filtrato amicrobico abbondante di circa 100 cc. sottoposto alla centrifugazione, utilizzando per l'innesto poche gocce del fondo delle provette.

CENTANNI, a nome del prof. CASAGRANDI, ricorda come questo osservatore nel 1903 avendo trovato che col filtrato vaccinico si può immunizzare la cute dei cani, aveva avanzato il principio che tal virus fosse filtrabile. Ora nella seduta del 25 marzo della Società medica di Cagliari il *Casagrandi* ha dimostrato che il virus filtra attraverso le Berkefeld V, N, W e Chamberland F alla pressione di 1 atmosfera, producendo nel cane una papulosa cutanea, che si riesce a trasmettere, colla sua forma, in serie. Per ottenere invece la forma pustolica tipica comune, il *Casagrandi* ammette sia necessaria la cooperazione, col virus vaccinico, dello stafilococco, perchè egli lo trova costantemente nei filtrati, che invece di semplice papulosi, danno la pustola, dove passa attraverso le candele più permeabili, specialmente coll' innalzarsi della pressione, ed essendo difficilmente coltivabile nei mezzi comuni, non si rivela che nei sacchetti di collodion nel peritoneo dei conigli. In altri casi si deve ritenere gli stafilococchi inquinino il filtrato amicrobico sulla cute degli animali inoculati. Anche la reazione del *Guarnieri* sulla cornea sembra all'A., dalle ricerche in corso, che abbia lo stesso significato complicante della lesione pustolare. Il *Casagrandi* quindi afferma la sua priorità sulla filtrabilità del virus vaccinico, che il filtrato amicrobico nel senso più assoluto della parola è capace di dare lesioni trasmissibili in serie sulla cute dei cani e sulla cornea dei conigli, discernendo nelle gradazioni delle stufe quello ch'è dovuto al virus vaccinico e quello all' associazione con piogeni.

CELLI. Conferma quanto ha detto il collega *Centanni*.

Effettivamente il prof. *Casagrandi* si è occupato qui nell' Istituto, per lungo tempo, della filtrabilità del virus vaccinico, e già quando partì da questo Istituto era sperimentalmente persuaso che il virus vaccinico fosse capace di filtrare, producendo col filtrato una reazione papulare netta nella cute del cane. Sta ora a vedere se variando la filtrazione si possano separare varie fasi di virus vaccinico, la fase papulosa e quella suppurativa.

Cioè se il virus abbia varie fasi di sviluppo separabili colla filtrazione.

NEGRI. È lieto che il prof. *Guarnieri* abbia potuto riscontrare l' esattezza dei fatti che egli ha riferito e di aver portato in loro appoggio una parola di autorevole conferma.

Ai proff. *Celli* e *Centanni* il dott. *Negri* dichiara che egli ritiene che per potere affermare che il virus vaccinico è filtrabile, era necessario di ottenere col materiale passato attraverso alla candela, nella

cornea del coniglio la comparsa delle note forme endocellulari del prof. *Guarnieri*, sulla cute degli animali recettivi la pustola tipica. Ora il prof. *Casagrandi* nelle sue comunicazioni sulla filtrazione del vaccino dice di non avere ottenuto nè l' uno nè l' altro di questi fatti; e ciò afferma in modo reciso in quei lavori che il dott. *Negri* poteva conoscere. Il fatto di avere immunizzato con un filtrato i cani verso il vaccino non bastava da solo a giustificare l' ipotesi avanzata dal *Casagrandi* che l' agente dell' infezione vaccinica fosse un virus filtrabile: ciò per ragioni ovvie e sulle quali sarebbe superfluo l' insistere.

LUZZANI LINA. — Ulteriori ricerche sulla distribuzione del parassita specifico nel sistema nervoso dell' uomo idrofobo.

L' A. ha potuto eseguire la ricerca del parassita specifico in altri tre casi di rabbia umana:

Caso I. — Fo.... Maria, d' anni 11, di Balsamo (provincia di Milano), morsicata in prossimità dell' angolo boccale sinistro da un cane vagante, ai primi di febbraio del 1904. Verso il 12 marzo apparvero i sintomi dell' idrofobia e il 13 marzo l' ammalata venne ricoverata all' Ospedale Maggiore di Milano col quadro della rabbia furiosa: sotto un accesso, morì il 15 successivo.

Del sistema nervoso vennero esaminate le seguenti regioni: corno d'Ammone, corteccia cerebrale del lobo frontale e del lobo occipitale, cervelletto, ponte, midollo allungato, midollo spinale cervicale, gangli cervicali.

Il reperto parassitario fu abbondante nel corno d'Ammone, in entrambe le regioni della corteccia esaminate, e nel cervelletto; in quest' ultimo organo, le forme raggiungono dimensioni notevoli, e si trovano abbondanti entro le cellule di *Purkinje,* talora in numero di 3-4 nella stessa cellula. Qualche piccola forma si riscontra pure nei gangli cervicali: in tutte le altre regioni invece non è possibile metterne in evidenza.

Caso II. — Bo.... Giovanni, d'anni 9, di Merate (provincia di Como). Morsicato alla regione ipotenare sinistra da un cane vagante, nel marzo 1904. La ferita, poco profonda, venne cauterizzata poche ore dopo col termocauterio del *Paquelin.* Il ragazzo fino al dicembre 1904 si mantenne in buone condizioni di salute: il 4 dicembre (circa 9 mesi dopo essere stato morsicato), cominciò ad accusare formicolio e dolore al braccio sinistro; dolori che dalla mano, per l'avambraccio e il braccio, si irradiavano alla spalla. Nei giorni seguenti si manifestò il quadro della rabbia furiosa, e il ragazzo venne ricoverato all' ospedale di Merate, ove morì il 14 dicembre.

In questo caso l'A. ha potuto procedere all' esame di tutte le re-

gioni dell'asse cerebro-spinale. Il parassita specifico si riscontra con una distribuzione, nelle grandi linee, uguale a quella del caso precedente. Anche qui, numerose forme bene sviluppate nel corno d'Ammone, nel cervelletto e in tutte le regioni della corteccia cerebrale. Il reperto parassitario è inoltre molto abbondante nei gangli spinali. Le forme endocellulari, molto numerose nei gangli cervicali — nei quali non è infrequente trovare cellule nervose contenenti 8-10-12 parassiti, — vanno gradatamente diminuendo di numero, procedendo verso la regione dorsale e verso la regione lombare; però si riscontrano frequenti anche nei gangli di quest'ultima regione.

Anche in questo caso, il reperto parassitario fu negativo nei nuclei grigi della base, nel ponte, nel midollo allungato, nel midollo spinale.

Caso III. — Sa.... Luigia, d'anni 27, di Olgiate Molgora (provincia di Como). Morsicata il 2 marzo 1905 alla regione zigomatica sinistra da un cane vagante. Cauterizzata dopo dieci ore. Il giorno 20 dello stesso mese cominciò a lagnarsi di cefalea e disturbi gastrici, accompagnati da lieve febbre. Il 22 venne ricoverata all'Ospedale Maggiore di Milano, perchè i sintomi precedenti si erano aggravati: appena accolta nell'ospedale, si disegnò manifesto il quadro della rabbia furiosa, e la donna moriva nelle prime ore del 24 marzo.

Esaminato tutto il sistema nervoso; — reperto parassitario simile, salvo l'abbondanza e lo sviluppo delle forme che è minore a quello del ragazzo di Merate, nel corno di Ammone, cervelletto, e corteccia cerebrale. Scarse forme nei gangli spinali.

L'A. non ha creduto inutile riferire su questi tre nuovi casi, in primo luogo perchè essi dimostrano che anche nell'uomo, data l'infezione rabica, la presenza del parassita specifico è un fatto costante. — In secondo luogo perchè anche nell'uomo viene così dimostrata la possibilità di un reperto tipico ed abbondante nei gangli spinali di tutte le regioni. — In ultimo, perchè questi tre casi sono una nuova conferma del rapporto fra la distribuzione delle forme endocellulari e il quadro clinico della malattia.

L'A. nel caso II e III, dei quali ha avuto a disposizione tutto l'encefalo, ha eseguito la ricerca del parassita nelle diverse regioni della corteccia cerebrale, allo scopo di verificare se esistessero differenze nell'abbondanza di distribuzione delle forme parassitarie. Diligenti ed accurati esami su circonvoluzioni di tutte le regioni, non hanno permesso di constatare una differenza nell'abbondanza colla quale i parassiti si ritrovano nei diversi punti della corteccia. Il parassita nei due casi esaminati si è riscontrato nelle cellule di tutte le regioni.

A conferma di questi fatti, sta un'altra numerosa serie di ricerche, eseguite sugli animali. L'A. ha esaminato metodicamente le di-

verse regioni della corteccia cerebrale di parecchi animali di specie diverse, e morti di rabbia (sperimentale e naturale). Anche in essi, quando il parassita si trova nella corteccia cerebrale, di solito non mostra una predilezione a localizzarsi nell'una piuttosto che nell'altra regione: tutte sono ugualmente invase.

Ciò, come regola generale.

Quest' ultima serie di osservazioni è un' ulteriore conferma del rapporto fra distribuzione delle forme endocellulari e forma clinica della malattia. Nella forma furiosa, qualunque sia la via d' ingresso dell' infezione, le forme parassitarie si riscontrano prevalentemente nell'encefalo: corno d'Ammone, cervelletto, corteccia. Nelle forme paralitiche, nell'encefalo possono mancare, ovvero sono assai scarse.

Conformemente alla legge, si comporta il parassita negli animali morti di rabbia paralitica in seguito all' inoculazione endovenosa.

Il reperto delle forme endocellulari in questi casi è scarsissimo, e il più delle volte del tutto negativo.

Discussione.

DI VESTEA. Mi compiaccio che la signorina dottoressa *Luzzani* abbia potuto con la ricerca de' corpuscoli di *Negri*, riscontrare nel caso descritto lo stretto rapporto tra porta d' entrata dell' infezione e la successione del processo infettivo, quale fu primamente affermato nei miei precedenti studi di patogenesi fatti col *Zagari*. Avendo sempre pensato, che il riscontro di cotesto rapporto potesse fornire un importante criterio di giudizio per definire l' intima natura de' corpuscoli del *Negri*, sarei lietissimo se si riuscisse a produrre il medesimo riscontro microscopico nel coniglio infettato nel nervo sciatico, dove, come dissi ieri, possiamo con la uccisione prematura cogliere un momento nel quale il virus trovasi arrivato al cervelletto, al lobo temporo-frontale del cervello e non al lobo frontale.

CELLI aggiunge che anche nell' Istituto antirabbico di Roma fu constatata la presenza dei corpi di *Negri* nei gangli del simpatico, e che col materiale del simpatico stesso si è riprodotta la rabbia dall'uomo e dal cane al coniglio, e poi in serie in questo animale.

Al prof. *Di Vestea* NEGRI risponde che la dimostrazione del parassita specifico condotta in base al criterio della legge ben nota sul decorso del virus nel sistema nervoso centrale, avrebbe valore e potrebbe fornire un argomento di grande importanza, qualora le forme endocellulari del microrganismo si sviluppassero indifferentemente nelle cellule nervose di tutte le regioni dell' asse cerebro-spinale. Ma le forme endocellulari, che di certo non rappresentano tutti gli stadi del ciclo evolutivo del parassita, hanno particolare predilezione per le cellule di determinate regioni. Nell' infezione a decorso ascendente prodotta per

iniezione endosciatica, nel midollo spinale le forme endocellulari del parassita (come in tutte le altre forme di rabbia) sono rarissime, abbondanti nei gangli spinali. Nell' inoculazione endocranica invece le forme endocellulari sono abbondanti nell' encefalo e nei gangli cervicali pure numerose, e diminuiscono mano a mano che si progredisce verso i gangli dorsali e verso i lombari. In questi casi vi è realmente un certo rapporto fra la legge stabilita dal prof. *Di Vestea* sul cammino a tappe del virus nel sistema nervoso; e la distribuzione delle forme endocellulari parassitarie: nell' inoculazione endosciatica la legge è applicabile solo per i gangli spinali, naturalmente sempre per quanto si riferisce alle forme endocellulari, le sole fino ad ora conosciute.

CELLI A. e DE BLASI D. — Ulteriori osservazioni sull' etiologia dell' agalassia contagiosa degli ovini.

In una breve nota comparsa nella *Clinica veterinaria* il 19 maggio 1904 riferimmo alcune esperienze relative alla filtrazione del virus dell' agalassia contagiosa degli ovini.

È questa una epizoozia diffusa nella Campagna romana e assai temuta dagli allevatori del bestiame a causa dei rilevanti danni economici che possono derivarne. La malattia si manifesta nelle pecore e nelle capre lattifere colla diminuzione fino alla scomparsa, temporanea o permanente, del latte, e talora con artriti specialmente radio-carpiche e cheratite, che può condurre alla cecità. Il latte, quando ancor se ne ottiene, ha sapore salato e prende aspetto denso e cremoso o acquoso; nel secondo caso ben presto si separa in un accumulo di coaguli che si raccolgono al fondo e in una porzione sierosa sovrastante. La malattia è assai contagiosa e la inoculazione di latte raccolto da pecore malate in pecore sane fu già dimostrata da *Celli* e *Santori*.

Nella nota su ricordata annunziammo che ci era riuscito di trasmettere l' infezione in serie per tre volte successive, inoculando nel parenchima mammario di una prima pecora sana il filtrato del latte formato da alcune pecore infette, e poi inoculando in una seconda pecora sana il filtrato del latte caratteristico raccolto dalla prima, e infine in una terza il filtrato del latte raccolto dalla seconda. Tutti i filtrati adoperati non presentarono all' osservazione microscopica di preparati a fresco e colorati forma alcuna di microrganismi visibili, e si dimostrarono sterili, nell' ordinario senso batteriologico della parola, in vari terreni di coltura adoperati e tenuti a 22° C. e a 37° C., in aerobiosi ed anaerobiosi, per un periodo di 10 a 15 giorni.

Dal maggio del 1904 ad oggi abbiamo fatto altre esperienze dalle quali, come dalle prime, possiamo conchiudere che *il virus dell' agalassia contagiosa degli ovini è filtrabile attraverso candele Silberschmidt*

in 6-8 ore, sotto una pressione di circa 600 mm. di mercurio, in condizioni nelle quali non passano il b. prodigiosus e il b. fluorescens.

Ecco in breve le nuove esperienze:

Il 18 giugno 1904 fu raccolto da parecchie pecore malate del latte caratteristico, che fu filtrato il 20 giugno e conservato al buio in refrigerante alla temperatura di circa 10-12°C. Il 5 settembre il filtrato, rimasto sterile, fu inoculato nel parenchima delle mammelle di una capra napoletana lattifera sana, cortesemente ospitata nella Scuola Veterinaria di Napoli. La capra ammalò, dopo un periodo d' incubazione di circa una settimana, in modo tipico: la quantità del latte diminuì notevolmente da tutt' e due le mammelle; in principio il latte della mammella inoculata aveva aspetto cremoso, quello dell' altra mammella aspetto acquoso, ma gradatamente prese aspetto acquoso anche il latte della mammella inoculata: la produzione del latte cessò completamente.

Lo stesso filtrato, che produsse la malattia nella capra, inoculato nel parenchima mammario di due pecore lattifere sane il 26 ottobre 1904, e in una terza pecora il 7 gennaio 1905, si dimostrò sfornito di proprietà infettanti. Sicchè il virus da noi adoperato *si conservò attivo certamente per lo spazio di circa due mesi e mezzo* (20 giugno-5 settembre), *inattivo dopo poco più di tre mesi.*

Una simile labilità anche nelle migliori condizioni di conservazione, è com' è noto una proprietà dei virus cosidetti filtrabili.

Quest' anno, essendosi di nuovo propagata la malattia a due branchi di ovini nella Campagna, abbiamo potuto fornirci di altro latte, più o meno caratteristico, di varia provenienza.

Del latte tipico, raccolto da parecchie pecore malate nella tenuta di Salone, venne filtrato nelle condizioni già dette e, dopo l' accertamento della sua sterilità, fu inoculato nel parenchima mammario di una pecora sana lattifera. Anche questa pecora si è tipicamente ammalata, e presentemente non dà più latte da nessuna mammella.

Lo stesso filtrato, inoculato per la stessa via, non produsse che una transitoria diminuzione del latte, ma senza alterazioni caratteristiche, in altre due pecore che aveano spontaneamente sofferta la malattia 7 anni or sono.

Queste due pecore erano già state inoculate circa 20 giorni avanti col filtrato di latte raccolto da pecore malate nella tenuta di S. Marinella.

Queste esperienze ci aprono l' adito alla ricerca di un vaccino, ricerca che abbiamo già iniziata.

Anche altre esperienze di trasmissione già sono avviate.

L' *esame anatomico microscopico* delle mammelle, eseguito su 4 casi di agalassia sperimentale in vario stadio di sviluppo, ha dimostrato che col virus filtrato si riesce a provocare un processo di mastite inter-

stiziale caratterizzato da atrofia sino alla scomparsa del tessuto ghiandolare con sostituzione di tessuto fibroso più o meno adulto, a seconda della durata della malattia. La neoformazione connettivale non si limita solo nel parenchima ghiandolare perifericamente agli acini, ma si estende anche ai dotti interacinosi di medio e grande calibro, determinando in essi anche la formazione di polipi fibrosi endotubulari rivestiti da epitelio, che in alcuni casi finiscono coll' obliterare completamente il lume dei tubuli.

Tali formazioni si osservano specialmente in casi non molto avanzati. L' importanza di questo reperto di mastite interstiziale e poliposa si rende anche più manifesta col paragone dei preparati eseguiti su mammelle nei casi di agalassia spontanea. In questi casi le osservazioni microscopiche coincidono con quelle rilevate nell' agalassia sperimentale. È degno di nota che *la neoformazione poliposa endotubulare, caratteristica della agalassia spontanea, si ritrova anche nell' agalassia sperimentale.*

Questo processo di neoformazione connettivale endotubulare è paragonabile al processo di indurimento polmonare, nel quale è noto che si constata la formazione di polipi endobroncheolari ed endoalveolari. Oltre al processo di atrofia del parenchima ghiandolare in seguito alla neoformazione connettivale si osservano anche alterazioni degenerative, come degenerazione calcarea, ecc.

Un' altra serie di ricerche è stata intrapresa quest' anno allo scopo di vedere *se nei comuni animali di laboratorio fosse possibile di riprodurre una qualche alterazione caratteristica*, tenendo sopra tutto presente che nell' agalassia si possono avere lesioni notevoli negli occhi (cheratiti con ulcerazioni corneali, panoftalmite). L' inoculazione dei filtrati nella camera anteriore dell' occhio del coniglio si è prestata allo scopo. In più esperienze abbiamo osservato che il filtrato di latte caratteristico, inoculato nella camera anteriore nella quantità di 5-6 gocce, produce in primo tempo un lieve opacamento della cornea con formazione di essudato abbondante nella camera anteriore: lo stesso effetto produce a un dipresso l' inoculazione del filtrato di latte di pecora sana. Se non che, dopo 2-4 giorni, si accentuano delle differenze nel decorso ulteriore delle lesioni. Negli occhi inoculati con latte sano filtrato la cornea ritorna limpida, l' essudato si riassorbe completamente, e può permanere solo una cataratta; negli occhi inoculati col virus filtrato, invece, l' opacamento della cornea diventa sempre più forte, l' anello pericheratico appare fortemente congesto e da esso irraggiano, lentamente ma progressivamente, verso il centro della cornea dei vasi sanguigni, disposti a frangia; per modo che di giorno in giorno si vede sempre più restringersi la zona centrale della cornea sprovvista di vasi, fino a scomparire del tutto dopo 25-30 giorni circa.

In uno di questi casi abbiamo osservato, come si verifica nelle

pecore malate, una ulcerazione centrale della cornea, che si veniva estendendo di giorno in giorno: la cornea era tanto assottigliata che, durante la enucleazione del bulbo fatta a scopo di studi microscopici, si è rotta al semplice pigiamento della forbicina sul bulbo.

Anche in un altro coniglio abbiamo osservato un graduale assottigliamento della cornea.

Queste ed altre ricerche si stanno continuando per studiare le proprietà del virus e principalmente per ottenere un vaccino che possa evitare i notevoli danni economici prodotti da questa epizoozia tanto ostinata nella Campagna romana.

PENDE N. — Contributo alla fisiopatologia del pancreas.

Lo studio delle alterazioni morfologiche e funzionali che avvengono nel pancreas in seguito alla occlusione completa dei suoi canali escretori, ha condotto quasi tutti i più recenti osservatori alla conclusione, che è possibile, mediante un tale processo, di sopprimere completamente, sebbene assai lentamente, la glandula pancreatica, senza che non solo ne seguano disturbi digestivi gravi e durevoli, ma neppure glicosuria, come avviene immediatamente dopo l' asportazione rapida e completa della glandula medesima.

Da una parte è noto oggidì che la digestione dei grassi e dei proteici avviene, dopo la legatura dei dotti escretori del pancreas, quasi come normalmente: dall' altra è stato osservato che, se dopo questa operazione, si estirpa il pancreas agli stessi animali, l' assorbimento alimentare, ad esempio l' assorbimento dei grassi secondo le ricerche di *U. Lombroso*, viene gravemente ostacolato. In altri termini il pancreas, anche isolato dall' intestino, pare che continui ad esercitare una notevole influenza sull' utilizzazione degli alimenti. Viene subito alla mente l' ipotesi che questo avvenga, perchè i fermenti pancreatici, ristagnanti nei condotti ostruiti, sono riassorbiti dal sangue e da questo riversati in qualche sezione dell' apparato digestivo.

In tal modo diverrebbe chiaro il meccanismo con cui è compensata la soppressione del deflusso del secreto pancreatico nell' intestino. Ma era necessario fondare questa ipotesi su di una base sperimentale: ricercare cioè sia quali modificazioni anatomiche o funzionali avvengono nell' apparato digerente degli animali sottoposti alla legatura del dotto di *Wirsung*, sia come si modifica la funzione pancreatica dopo questa operazione, e fino a quando perdura l' attività secretoria della cellula pancreatica. Infatti è naturale il supporre che, a un dato periodo, si verifichino nel pancreas tali alterazioni che la detta attività si sospenda: e allora non si potrebbe comprendere come il pancreas, separato dall' intestino, potesse ancora agire sull' assorbimento alimentare.

Io ho praticato una prima serie di ricerche, consistenti nell'esame istologico delle glandole intestinali, gastriche, e salivari, del fegato e della milza, di conigli operati da pochi giorni fino a 10 mesi di legatura del dotto di *Wirsung:* ho esaminato inoltre l'attività digestiva del succo intestinale, della saliva e della bile degli stessi animali, allo scopo di ricercare se queste secrezioni acquistassero delle attività digestive vicarianti del succo pancreatico. Ma sia le ricerche istologiche che quelle funzionali non hanno rivelato, in tutte le suddette glandole, alcuna attività di compenso. In una seconda serie di ricerche ho sottoposto gli animali operati, a diverso periodo di tempo, a iniezioni ipodermiche di pilocarpina, osservando direttamente il modo di reagire del pancreas in situ a questo stimolo. Ho visto così che la secrezione pancreatica, dopo la legatura del dotto escretore, si sospende verso il 7° giorno. Ma se si preparano degli estratti dei pancreas degli animali operati e si saggia il loro potere digestivo, si trova che ancora dopo il 7° giorno e fino al 30° circa, son rivelabili nel pancreas degli enzimi attivi, il che si spiega col fatto che, anche quando le cellule pancreatiche, in via di atrofia, non son capaci di emettere più all'esterno i loro prodotti di secrezione, possono nel loro protoplasma ristagnare ancora per qualche tempo dei fermenti dimostrabili coll'esame chimico, non coll'esame citologico. Infatti anche l'esame citologico del pancreas, dopo la legatura del wirsungiano, conferma che l'attività secretoria si sospende verso il 7° giorno. Il fatto che, anche dopo 2-3 mesi, si trovano all'autopsia degli animali i dotti maggiori dilatati e tesi da contenuto liquido, si spiega con il reperto di una attiva secrezione dell'epitelio di rivestimento di questi condotti, che si riscontra all'esame istologico dei pancreas in un 1° periodo di 2-3 mesi dopo la legatura.

Il liquido, che si raccoglie in questi canali, non è dunque secreto pancreatico, ma secreto di questi epiteli, come dimostra anche il suo aspetto denso, vischioso, torbido, filante. Riprendendo ora la quistione della possibilità che il pancreas, anche isolato dall'intestino, continui ad aver influenza sull'assorbimento degli alimenti, per un riassorbimento dei suoi enzimi nel circolo sanguigno, si vede che, mentre da una parte non si riesce a metter in rilievo degli enzimi proteolitici e steatolitici vicarianti nelle altre sezioni dell'apparato digestivo, dall'altra si verificano nel pancreas delle alterazioni che dimostrano come il riassorbimento suddetto, dopo un breve tempo, non sia più ammissibile: ed allora come spiegare che l'animale continua ad utilizzare benissimo gli alimenti? Si potrebbe rispondere che, dopo la legatura dei dotti pancreatici, restano intatte le isole di *Langerhans*, e che potrebbero queste assumere delle funzioni di compenso, allo stesso modo che son queste che evitano la produzione del diabete, in queste esperienze, come ammettono *Schulze* e *Sobolew*. Io ho studiato il comportamento

degli isolotti negli animali da me operati e ho visto che essi presentano delle alterazioni le quali conducono, in un' epoca avanzata, alla scomparsa del maggior numero di essi: in ultimo non rimane nel pancreas che qualche isola fortemente atrofica, o alterata dalla sclerosi e dall' infiltrazione parvicellulare. Il processo di distruzione delle isole consiste, in un 1° periodo, in una iperplasia degli elementi connettivali intrinseci dell' isolotto, con iperemia intensa del medesimo e stato ipersecretivo degli epiteli, che assumono un aspetto e un orientamento verso il lume dei vasi sanguigni, che li fa somigliare a cellule epiteliali cilindriche ordinate attorno a un dotto escretore.

In un 2° periodo il connettivo, divenuto adulto, segmenta l' isolotto in più masse di elementi atrofici, che infine, in 3° periodo, scompaiono per la maggior parte, sepolti nella sclerosi. Non posso dunque, in base a queste osservazioni, convenire con *Schulze* e con *Sobolew*, che gl' isolotti restino normali dopo la legatura del wirsungiano, e che sieno essi che impediscono la produzione del diabete.

Ho voluto saggiare, in un' ultima serie di ricerche, la resistenza degli animali operati, alla glicosuria per iniezione sottocutanea di glucosio, comparativamente agli animali normali: orbene per produrre la glicosuria nei primi, che non possedevano del pancreas altro residuo che qualche rarissimo isolotto del *Langerhans* atrofico, occorre perfettamente la stessa dose media di glucosio che negli animali normali: pure si sarebbe aspettato che nei primi questa resistenza fosse almeno fortemente diminuita, se realmente fossero gl' isolotti di *Langerhans* i soli organi deputati a quella funzione, il cui disordine provoca la comparsa del diabete. Ad ogni modo da queste ricerche risulta che sia la funzione degli isolotti che quella degli acini pancreatici può esser completamente soppressa e compensata, quando la distruzione del pancreas avvenga con grande lentezza.

Dove e come il compenso si stabilisca, è ancora del tutto oscuro: se non che non si comprende perchè tale compenso non avvenga anche nell' uomo, nei casi di diabete attribuiti ad alterazioni del pancreas, pur avvenendo queste alterazioni lentamente, in condizioni cioè paragonabili a quelle che impediscono il diabete, nei nostri animali d'esperimento.

Prima di finire, accenno ad un' ultima alterazione riscontrata nei pancreas cirrotici per la legatura dei dotti escretori, consistente in una notevole neoformazione di tessuto pancreatico a caratteri embrionali, a spese dell' epitelio di rivestimento dei dotti minori. Ma il processo rigenerativo è transitorio, e non può avere alcun valore compensatorio della glandula distrutta.

Discussione.

MARRASSINI. Domanda all' O. se egli abbia fatto di porzioni dei pancreas da lui studiati delle sezioni in serie, per assicurarsi che le

differenze da lui osservate non siano in parte quelle stesse che si riscontrano anche in condizioni normali, e che son dovute alle regioni differenti sia dell' isolotto che è stato osservato, sia del pancreas, alle quali eventualmente l' isolotto apparteneva.

FIORI L. — Sul potere di rigenerazione del tessuto paratiroideo.

L' A. riferisce una serie di esperienze sul potere di rigenerazione del tessuto ghiandolare paratiroideo nel cane adulto. Per lo studio di questo importante problema, messo allo scoperto l'organo, determinava una piccola perdita di sostanza sia asportando un piccolo cuneo di parenchima ghiandolare sia, per ridurre al minimo il trauma operatorio, limitandosi a una semplice incisione senza esportazione di tessuto. Le paratiroidi operate furono studiate in sezioni seriate complete a distanza varia di tempo dall' atto operativo: 27, 48, 63 ore, 6, 9, 12, 17, 22, 42, 60 giorni. In tutti i casi l' A. ha constatato perfetta concordanza di risultati: assenza cioè completa di fenomeni rigenerativi da parte dell' epitelio.

La guarigione della ferita avviene per via di una cicatrice connettivale. È notevole ancora in queste indagini il fatto che in molte centinaia di sezioni esaminate sistematicamente l' A. trovi due sole cariocinesi epiteliali (una nello stadio di 63 ore, l' altra nello stadio di 6 giorni), le quali dimostrano sia pure indirettamente quanto sia limitato il potere proliferativo di quest'organo. Queste ricerche che hanno avuto da altra parte larga conferma diretta e indiretta, dimostrano che il potere di proliferazione del tessuto paratiroideo è ridotto al minimo: fatto certo in rapporto con l' altissimo grado di differenziamento raggiunto dal parenchima chiamato in così limitata massa a compiere un ufficio vitale nell' organismo, funzione delicata complessa che certo va a scapito di altre funzioni cellulari come quella di riproduzione.

E questo carattere inferma d' altra parte il nome di neuroepiteli sotto cui si raggruppano il tessuto cromaffine e il paratiroideo: essi hanno infatti comune col tessuto nervoso, questo carattere di scarsa proliferatività.

Discussione.

UGOLINI. Osserva che i dati delle esperienze del dott. *Fiori* collimano con esperimenti personali. Asportando le paratiroidi di un lato e studiando le glandole dell' altro lato, dopo un periodo vario da un giorno a 45 giorni non potè mai osservare alcuna figura cariocinetica tranne in un cane cucciolo. Ritiene che questi fatti contribuiscano ad accrescere l' alto interesse anatomico degli organi in questione.

GUIZZETTI P. — Corpuscoli cromatici nei cilindrassi.

È più sicuro prendere il midollo spinale fresco di un cane, ma serve abbastanza bene anche il midollo dell' uomo a 24 ore dalla morte. Dei pezzi lunghi circa mezzo centimetro si fissano per 24 ore in miscela a parti eguali di soluzione acquosa satura di acido picrico e di analoga soluzione di sublimato corrosivo, alcool iodato, celloidina. Tagli longitudinali.

Si fa la solita colorazione col bleu policromico e colla miscela orange-tannica di *Gübler*. L' azione di quest' ultima deve essere protratta fino a che il taglio volge al giallo, per cui dopo l' alcool e lo xilolo il taglio deve rimaner giallo con una sfumatura bluastra.

Al microscopio nei cordoni si trovano coloriti in bleu i cilindrassi e i nuclei. All' immersione nei cilindrassi si vedono dei granuli di color bleu intenso, quasi nero, ora rotondi, più spesso allungati od ovali o fusiformi, lunghi da μ 0,5 a μ 2 circa, allineati secondo la direzione dei cilindrassi. Molti sono situati alla periferia del cilindrasse, mentre altri, almeno nel cane e nell' uomo mi paiono posti più profondamente entro la struttura stessa del cilindrasse. Se questo è rigonfiato per degenerazione varicosa i corpuscoli esistono tuttora, ma sono fra di loro allontanati.

Nel cane e nell' uomo si vedono bene nei cilindrassi dei cordoni, poi nei tratti intramidollari delle fibre radicolari anteriori e nei cilindrassi delle radici spinali. Fino ad ora non li ho cercati in altri punti. Si osservano anche nel coniglio.

Nella lucertola si vedono in qualche tratto di cilindrasse del midollo e parrebbero situati esclusivamente alla periferia. In questo caso provai a sostituire l' inclusione in paraffina a quella in celloidina e l' esito fu cattivo.

Non riuscii a colorirli nel midollo spinale delle anguille.

Provai a mutare il liquido fissatore e ottenni qualche risultato, *ma incompleto*, solamente col liquido di *Mann* ancora a base di acido picrico e sublimato coll' aggiunta di formaldeide (ac. picrico gr. 1, sublimato gr. 2,50, formaldeide cm³ 5, acqua 100). Anche su materiale fissato in acido picrico e sublimato riuscirono negative le colorazioni di carmini, all' ematossilina, compresa l' ematossilina ferrica *Heidenhein*, alla tionina, al rosso magenta, al bleu di toluidina.

GUIZZETTI P. — Mieliti sperimentali da stafilococco piogene aureo.

Intrapresi queste ricerche per chiarire possibilmente l' eziologia e la patogenesi delle *mieliti degenerative* dell' uomo. In queste — come è noto almeno all' epoca dell' esame istologico, mancano del tutto o

quasi i caratteri principali dell' infiammazione; *diapedesi* e *proliferazione*, come pure riescono di solito negative le ricerche batteriologiche, per cui furono ritenute di origine tossica.

Ho fatto esperienze su animali differenti, con vari microrganismi e con sostanze chimiche o iniettati direttamente nel midollo spinale o indirettamente fatti giungere ad esso per la via del sangue. Qui però riferisco solamente e sommariamente i risultati delle esperienze di iniezione diretta di stafilococco piogene aureo nel midollo spinale del cane. È una serie di 10 esperienze da 10 ore a 9 mesi.

L' iniezione veniva fatta con siringa di Pravaz di solito nel midollo lombare. Dopo 2-4 ore compariva paresi del treno posteriore; poco dopo si aggiungeva opistotono cervicale e contrazione tonica degli arti anteriori. Dopo 24-48 ore l' opistotono e lo spasmo tonico degli arti anteriori scomparivano; invece la paraplegia posteriore si accentuava fino a 4-5 giorni; poi decresceva anch' essa e in 20 giorni od 1 mese o scompariva del tutto o si riduceva ad una paresi lieve e parziale.

Gli stafilococchi nelle prime ore si riscontravano nel midollo e di più nella milza e nel fegato; in seguito, fino circa ad 8-10 giorni, esistevano solamente nel midollo e dopo quest' epoca mancavano anche in questo.

Anatomicamente in principio si trovava *una leptomeningite* ed una *mielite centrale*.

La *leptomeningite* era data da leucociti a preferenza polinucleati, da emazie e da fibrina. A 10-20 ore era diffusa fin sugli emisferi cerebrali; ma in seguito andava rapidamente restringendosi e finiva collo scomparire quasi del tutto in 9-10 giorni, lasciando solamente delle circoscritte proliferazioni dell' endotelio dell' aracnoide. In due cani però a 20-35 giorni rimanevano attorno ai vasi della pia degli anelli d' infiltrazione linfocitaria e di proliferazione periteliale, quali si osservano e da *Hoche* si ritengono caratteristici dell' infezione ematogena.

La *mielite centrale* avveniva per la diffusione del microorganismo lungo il canale dell' ependima. Qui l' infiltrazione era di soli leucociti ed emazie, *mancava la fibrina*; aveva per sede il sito ed i dintorni del canale centrale.

I cordoni posteriori venivano trafitti direttamente dall' ago della siringa e l' iniezione doveva cadere in parte dentro di essi. Or bene in codesto punto avveniva nei detti cordoni un' infiltrazione infiammatoria, che saliva per alcune radici, restringendosi dapprima nella parte mediale e poi ritirandosi man mano contro la commessura dorsale fino a scomparire del tutto. Su questo argomento vi sarebbero altri fatti, che richiederebbero una descrizione minuta, ciò che qua non mi è consentito di fare. Con qualche differenza imputabile alla diversità del-

l' agente avveniva quanto descrisse *D'Abundo* per riguardo alle esperienze coll' inchiostro di china. E risultava, che nei cordoni in genere l' *infiltrazione infiammatoria si diffonde secondo la direzione delle fibre.* Siccome poi nei cordoni posteriori l' infiltrazione sale naturalmente mentre discende poco o punto in basso, bisogna ammettere che in questi cordoni vi sia una corrente linfatica, la quale sale e converge verso il canale centrale.

Dal campo della mielite centrale avveniva una diffusione dell' infiltrazione verso le corna grigie sovratutto anteriori e ciò lungo le guaine linfatiche delle diramazioni dell' arteria sulco-commessurale e dell' arteria centrale. A causa di ciò i tagli trasversi del midollo presentavano talvolta la disposizione delle poliomieliti anteriori naturalmente nel periodo acuto, d' infiltrazione.

Venendo all' evoluzione della mielite centrale là dove l' infiltrazione infiammatoria non aveva determinato distruzione o degenerazione del tessuto, l' infiltrazione stessa scompariva in 9-10 giorni. Invece dove era avvenuta distruzione e degenerazione i polinucleati scomparivano, si formavano invece le note cellule granulose e il tessuto in un lasso di tempo, che andava da 5-10 giorni, assumeva un aspetto analogo a quello del rammollimento ischemico del cervello.

In conclusione verso i 10 giorni : 1° i microorganismi non si trovavano più ; 2° la leptomeningite era scomparsa ; 3° la mielite centrale aveva assunto l' aspetto, che si ha di solito quando avviene rapida distruzione e degenerazione del tessuto nervoso, qualunque ne sia la causa. Si avevano così le apparenze comuni e fondamentali di molte mieliti degenerative.

In seguito continuando il processo di riassorbimento degli elementi distrutti o degeneranti andavano formandosi una o più cavità, con sede nella sostanza grigia. Di solito queste cavità non erano completamente vuote, ma erano attraversate da una trama formata da vasi sanguigni, da fibroblasti e da un fine reticolo connettivale. Entro questa trama restavano poche o pochissime cellule granulose. Da 9 a 35 giorni attorno ai vasi ed anche lontano da questi esistevano delle cellule, che io debbo ascrivere alle cellule plasmatiche.

Le cellule di glia nel territorio in profonda distruzione e degenerazione scomparivano. Invece sul confine entravano in cariocinesi e si facevano tumide. Le cariocinesi erano evidenti a 56 ore, raggiungevano la maggior frequenza a 9-10 giorni ed a 20 giorni erano finite. Per la tumefazione le cellule di glia assumevano l'aspetto di astrociti abbastanza grossi, ma non eccessivamente. Dirò nel lavoro completo dei rapporti, che esistevano fra le cellule di glia e le cellule granulose.

Le cellule nervose a 10-18-56 ore andavano in parte a distruzione per neuronofagia da elementi di emigrazione mono e polinucleati. Si

osservavano pure quasi tutte le forme di cromatolisi dei corpi di *Nissl*, ecc. A 35 giorni alcune delle cellule superstiti erano entrate in *fase di reazione* con ipercromatosi e addensamento delle zolle attorno al nucleo.

I cilindrassi nel territorio in degenerazione profonda andavano distrutti. Sul confine di questo ed anche sotto la pia parecchi subivano la *degenerazione varicosa*, la quale però non li conduceva sempre a distruzione, ma molte volte, specialmente sotto la pia, era seguita dalla *restitutio*, entro i primi 10 giorni. A 20 giorni incominciavano a penetrare entro le cavità dei cilindrassi in rigenerazione. Questi divenivano più numerosi a 35 giorni e *alcuni incominciavano ad acquistare la guaina di Schwann*. A 50 giorni le fibre rigenerate entro la cavità erano abbondanti ed avevano quasi tutte il nevrilemma. A 9 mesi i cilindrassi, che penetravano nella cavità, non erano molti, e solamente alcuni, in modo del resto chiarissimo, erano provveduti di guaina di *Schwann*. Questa guaina mostrava di formarsi in via secondaria quando già esisteva il cilindrasse e la presenza di essa su fibre del midollo spinale, che normalmente ne mancano, bisogna interpretarla come un fatto di adattamento.

Esporrò nel lavoro completo le notizie, che riguardano i rapporti della mielite col rammollimento ischemico, coll' ematomielia e colle siringomielie.

GHILARDUCCI F. — La compressione temporanea dell' aorta addominale come causa predisponente alla mielite sperimentale da streptococco.

Conclusioni. — 1° Comprimendo per breve tempo (5-30 minuti) l' aorta addominale del coniglio ed iniettando subito dopo nelle vene una cultura virulenta di streptococco si ottiene costantemente la fissazione di questo nel midollo;

2° Il quadro clinico osservato è quello della mielite o della poliomielite acuta;

3° L' esame istologico dimostra in un primo periodo alterazioni gravissime degli elementi nervosi estese talvolta sino al bulbo ed alla protuberanza, in un secondo periodo dei focolai di flogosi ben caratterizzati nel midollo sacrale e lombare;

4° Le mie esperienze realizzano adunque il tipo degenerativo ed il tipo flogistico della mielite e dimostrano come i due tipi possono rappresentare due fasi di un processo morboso etiologicamente unico.

COMUNICAZIONI PRESENTATE E NON LETTE.

BRIGANTE-COLONNA G. — L' azione dei raggi X nella leucocitosi sperimentale.

Riassumo brevemente i risultati di una serie di esperienze da me eseguite nell' Istituto di Anatomia Patologica di Roma.

Prendendo le mosse dai risultati clinici ottenuti coll' applicazione dei raggi X in soggetti leucemici, mi sono proposto di ricercare sperimentalmente quale influenza avessero detti raggi sull' animale normale e sull' animale nel quale si determinasse artificialmente una leucocitosi.

Scelsi come animale d' esperimento il cane, e come mezzo per provocare la leucocitosi l' iniezione sottocutanea di olio essenziale di trementina. Eseguii le conte dei globuli bianchi con l' apparecchio di *Thoma-Zeiss*, mantenendo identiche le condizioni negli animali in esperimento e in quelli di controllo.

I risultati ottenuti dalle mie ricerche si possono così riassumere:

1°. I raggi X non hanno alcuna azione sul numero totale e sul rapporto numerico delle varie forme di leucociti del cane normale.

2°. I cani trattati con iniezione ipodermica di olio essenziale di trementina e sottoposti immediatamente all' azione dei raggi X, non solo non presentano aumento dei leucociti polinucleati, ma presentano sempre una sensibile diminuzione del numero degli stessi elementi, rimanendo pressochè immutata la cifra dei mononucleati. Negli animali di controllo si ha invece una leucocitosi notevolissima.

Tanto in questi animali di controllo, come negli animali in esperimento, ha luogo la formazione dell' ascesso senza differenze apprezzabili fra le due serie di animali.

3°. I cani trattati con iniezione ipodermica di olio essenziale di trementina e sottoposti all' azione dei raggi X quando già si è stabilita la leucocitosi, presentano, anche dopo una sola applicazione, una rapida diminuzione della cifra dei leucociti polinucleati che discende anche al di sotto del normale, mentre rimane immutata la cifra dei mononucleati.

Posso quindi stabilire che i raggi X sono capaci di impedire la produzione della leucocitosi sperimentale da iniezione di trementina, e

di determinare rapidamente la scomparsa di questa una volta stabilita. È probabile che si tratti di un' azione energicamente leucocitolitica, la quale si eserciterebbe soltanto sui leucociti durante lo stato di leucocitosi e non durante lo stato normale.

MONTI A. — Nuova contribuzione all' istologia patologica del rene.

Da parecchi anni mi occupo dell' istologia patologica del rene.

Di tutti i cadaveri, che pervennero al mio Istituto, accompagnati da una storia clinica con analisi delle urine, io ho studiato i reni con metodi diversi, e, quando mi fu possibile, ho ripetuto l' esame delle orine estratte dalla vescica dopo la morte. Ho poi istituito diverse serie di esperienze sugli animali, per meglio illustrare le questioni, che mi si erano presentate nello studio dei reni umani.

Non è qui il luogo di fare l' esposizione analitica delle mie lunghe ricerche: mi limiterò all' enunciazione dei risultati, con brevissime spiegazioni.

Una parte delle mie ricerche compiute sull' uomo, fu già da me comunicata due anni sono alla Società medica di Pavia, dove ho presentato reni di morti per scottature, per avvelenamento da acido solforico, per difterite, sifilide, tubercolosi, ecc.

Ora, dopo aver raccolto una assai più larga messe di fatti, sono in grado di formulare le seguenti conclusioni:

1°. *Gli epiteli dei canalicoli contorti dell' uomo in condizioni normali, sono sempre muniti di un apparecchio ciliare,* che, come mia sorella ed io abbiamo dimostrato mediante lo studio degli animali ibernanti, non cambia coll' attività o col riposo dell' organo, e non può essere interpretato come manifestazione temporanea dell' atto di secrezione. L' apparecchio ciliare è parte integrante degli elementi dei canalicoli contorti, come lo sono le cilia di altri epitelii ciliati. L' idea contraria, sostenuta dal *Trambusti* e dal *Leonti*, è destituita di fondamento, e deve avere avuto origine dall' esame di preparati normali difettosi, o dall' erronea interpretazione di fatti patologici.

2°. *Si possono trovare lesioni gravissime degli epiteli dei tuboli contorti in individui che non hanno mai presentato nè albuminuria nè cilindruria.*

Le mie osservazioni sull' uomo, a questo proposito, sono molto numerose e molto bene accertate.

Nella mia comunicazione alla Società medica di Pavia, ho già descritto brevemente le alterazioni varie ed estese degli epiteli dei tuboli contorti, osservate in morti per tubercolosi cronica, che non presentarono albuminuria. Ora ho potuto raccogliere molti altri casi simili. Non soltanto in soggetti morti per tubercolosi, ma anche in altri che

soccombettero per tifo addominale, per cancro dello stomaco, per altri tumori diversi, in genere per malattie croniche conducenti a cachessia, ho accertato che gli epitelii secernenti del rene possono andare incontro a gravi processi degenerativi ed atrofizzanti senza che compaia l'albumina nelle orine. Anche negli animali sono riuscito ad ottenere diffuse alterazioni epiteliali senza albuminuria, mediante avvelenamenti lenti, come già avevano fatto *Cavazzani* e *Ferrarini* col cloralio e col pirogallolo. Senza entrare in particolari, noto che talvolta si può avere una finissima ed estesissima degenerazione adiposa di tutto il protoplasma cellulare, od una degenerazione vacuolare minutissima, oppure un' ipotrofia degli elementi, che appaiono così bassissimi, con nuclei schiacciati, senza che sia punto alterato l'apparecchio ciliare. In altri casi invece si ha tumefazione torbida, vacuolizzazione diffusa e persino necrosi degli elementi e l' apparecchio ciliare partecipa all' alterazione in quanto le cilia cadono, oppure si impastano insieme così che si confondono.

Pertanto l' albuminuria e la cilindruria non sono funzione del metabolismo viziato dell' epitelio secernente, ma debbono avere altra origine.

3°. Le orine prive di albumina e di cilindri, eliminate dai reni presentanti notevoli alterazioni epiteliali dei tuboli contorti, sono in generale orine chiare, tenui, poco dense, povere di principii secretivi: questo fatto da una parte ci dimostra ancora una volta che in condizioni fisiologiche spetta all' epitelio dei tuboli contorti il còmpito di elaborare le diverse sostanze che noi troviamo disciolte nell' orina; dall' altra parte ci dice che per alterazioni epiteliali dei canalicoli contorti la eliminazione dei prodotti del ricambio materiale, può essere molto ridotta e diventare insufficiente, così da produrre fenomeni di autointossicazione, specialmente quando sopravvengano improvvisi squilibrii fisiopatologici richiedenti un maggior lavoro da parte del rene. Questa insufficienza funzionale del rene, dovuta ad alterazioni dell' epitelio secernente, deve essere presa in considerazione per spiegare l' esito letale in caso di operazioni chirurgiche non complicate da infezioni o da ematuria postcloroformica.

4°. *Le alterazioni di composizione del plasma sanguigno*, dovute ad abnorme accumulo di prodotti del ricambio od a sostanze che normalmente non vi si trovano, *determinano in primo tempo alterazioni dell' epitelio dei canalicoli contorti.*

Anche questo fatto, che ho potuto accertare sia mediante osservazioni sull' uomo, sia mediante intossicazioni negli animali, è altro indice del significato funzionale degli epiteli dei tuboli contorti. In un lavoro completo esporrò particolarmente queste osservazioni che hanno un notevole interesse.

5°. Le alterazioni dell' apparato ciliare non vanno di pari passo

con quelle del corpo cellulare. Mentre in taluni processi di natura tossica si può avere colle alterazioni profonde delle cellule anche la caduta quasi completa delle cilia, senza che compaia albuminuria o cilindruria, in altri casi, per esempio in morti per scottature, per avvelenamento da acido solforico, per infezione pneumonica, ecc., si possono osservare interi tuboli con epitelio degenerato, talora necrotico, e persino desquamato, e pur tuttavia sempre munito di un regolarissimo apparato ciliare.

Pertanto non posso sottoscrivere alle idee del *Trambusti* e del *Lionti* e debbo riconfermare che l' *apparato ciliare non è punto un' espressione dell' attività funzionale cellulare e nulla ha che fare con la genesi dell' albuminuria e dei cilindri ialini.*

6°. *L' albuminuria trae origine da lesioni dei vasi glomerulari.* Tutta una serie di preparati, presi da diversissimi casi, dimostra l'albumina coagulata dentro la capsula di *Bowmann*: le alterazioni delle pareti vasali, che producono albuminuria, possono essere diverse. Fin che l' endotelio dei glomeruli è normale, lascia passare soltanto acqua e trattiene tutte le altre sostanze contenute nel plasma, alcune delle quali potranno essere eliminate per secrezione attraverso l' epitelio ghiandolare dei canalicoli contorti: non appena è leso l' endotelio glomerulare, allora coll' acqua passano anche le albumine: se le lesioni sono più notevoli escono anche gli elementi morfologici.

7°. Si danno casi di albuminuria senza cilindruria: manca assolutamente la prova della trasformazione in cilindri dell'albumina che si osserva precipitata dai reagenti nei tubuli. Non posso quindi accettare la dottrina formulata dal *Ribbert* che interpretava i cilindri ialini come un prodotto di coagulazione dell' albumina di siero.

8°. Negli animali iniettati con siero emolitico si ha in primo tempo una tipica alterazione degli epitelii dei canalicoli contorti, che tendono ad eliminare in parte i prodotti della dissoluzione del sangue e sono in pari tempo lesi per l' alterata composizione sanguigna. In questo primo tempo non si ha nè albuminuria nè cilindruria. Poi sopravviene un' alterazione glomerulare ed allora compaiono albumina e cilindri abbondanti. Queste osservazioni confortano la dottrina della genesi dell' albumina e dei cilindri in funzione con lesioni glomerulari.

9°. Le legature della vena renale, sieno pure incomplete o temporanee, producono lesioni dei glomeruli con albuminuria e cilindruria, oltre a lesioni epiteliali caratteristiche già in parte studiate da altri autori, ma che tuttavia meritano una più precisa illustrazione che riserbo per il lavoro completo. Qui dirò solo che i cilindri si trovano in prevalenza nei canalicoli retti, ma si possono non di rado riscontrare delle masse ialine già nelle stesse capsule del *Bowmann.*

10°. Nei cadaveri di individui, che soccombettero a diplococcemia, come nei conigli per infezione pneumococcica, è facile osservare,

come avevano già notato il *Banti* ed altri, capsule glomerulari riempite di fibrina. Questa si continua non di rado nei canalicoli e condensandosi assume l' aspetto di cilindri ialini. Il *Marchiafava*, il *Guarnieri* hanno pure rilevato la presenza di masse ialine nelle capsule glomerulari di sifilitici e di scarlattinosi. Io ho ottenuto reperti analoghi in difterici, in nefritici postscarlattinosi, in animali avvelenati con cloroformio. In generale poi ho osservato che la formazione di cilindri ialini è sempre accompagnata da fuoruscita di globuli rossi dai capillari glomerulari. Pertanto debbo concludere che i cilindri ialini non derivano dagli epitelii perchè si danno casi di gravissime lesioni epiteliali senza cilindri, e si danno cilindrurie senza imponenti lesioni epiteliali.

Le lesioni epiteliali potranno dare l' aspetto granuloso al cilindro, ma il cilindro ialino è indipendente dalla lesione dell' epitelio: esso si forma in seguito a lesione glomerulare per il passaggio nei canalicoli di una sostanza che con tutta probabilità è quella che costituisce lo stroma eritrocitico che viene a coagularsi nei canalicoli contorti ed a condensarsi nelle anse di *Henle*.

PICCHI L. — Ricerche su alcuni casi di infezione da bacillo gasogene.

Nello scorso anno l' A. ha avuto occasione di studiare otto casi nei quali alla necroscopia ha trovato abbondante produzione di gas o negli organi parenchimatosi o nelle masse muscolari. In cinque di questi otto casi il gas si era prodotto ed era stato diagnosticato in vita.

Dal sangue del cuore come dal succo del muscolo o dell' organo affetto da enfisema gli è stato possibile coltivare anaerobicamente, talvolta in coltura pura, un bacillo grosso lungo resistente al *Gram* che ha potuto identificare al *bacillus phlegmones emphysematosae* di *E. Fränkel*.

Ha studiato istologicamente i tessuti e gli organi di questi cadaveri e ne ha potuta trarre la conclusione che al microscopio si può stabilire se la produzione di gas è un fatto avvenuto in vita o *post mortem*, in quanto che la produzione di gas avvenuta durante la vita dell' individuo è sempre accompagnata da fatti intensi ed estesi di necrosi cellulare all' intorno dei focolai batterici produttori di gas, mentre quando la diffusione del bacillo e la consecutiva produzione di gas avviene dopo la morte si ha mancanza di questa necrosi intorno alle vescicole di gas.

Una tipica infiltrazione parvicellulare riscontrata nei muscoli colpiti da gangrena gassosa e da disfacimento gli ha dimostrato che il bacillo in questione alla sua fortissima azione necrotizzante unisce una sicura azione flogistica.

Con vari campioni fra quelli isolati dai casi studiati, ha eseguite esperienze sugli animali ed ha potuto riprodurre gangrena gassosa con iniezione sottocutanea nella cavia, il tipico fegato schiumoso (*Schaumleber*) iniettandolo in via venosa nel piccione, con esito letale tanto nell' uno come nell' altra. Nel cane nel connettivo sottocutaneo ha ottenuto ascessi gassosi decorsi a guarigione.

Non è riuscito per ora ad ottenere siero agglutinante da vari animali in vario modo immunizzati.

AZZURRINI F. — Sulle origini delle agglutinine nel tifo.

La iniezione sottocutanea di tossine del tifo, (preparate mediante filtrazione per candela *Chamberland F.* di brodoculture di bacillo di *Eberth* molto virulento), provoca nei cani la comparsa di agglutinine specifiche.

Queste si rendono dimostrabili nel siero del sangue dei cani fra il 5° ed il 7° giorno dopo la iniezione; vi aumentano in modo estremamente rapido entro le prime 24 ore; crescono ancora, però di poco, fino all' 8°-10° giorno, dopodichè rapidamente diminuiscono, tanto che in 15ª giornata la loro presenza non è più rilevabile o lo è solo in minime proporzioni.

Ricerche comparative sul potere agglutinante del siero del sangue prelevato dai capillari della cute, dalla carotide, dalle vene giugulare, splenica, femorale, cava e sovraepatiche, nonchè dalla linfa raccolta mediante fistola del dutto toracico, hanno dimostrato come il sangue della vena femorale contenga agglutinine in quantità di gran lunga superiori a quello degli altri territori vasali ove non esistono differenze notevoli.

La linfa, se raccolta quando l'animale è in piena digestione, non agglutina affatto il bacillo del tifo: se a digiuno lo agglutina, ma però in proporzioni alquanto minori del siero di sangue sia arterioso che venoso.

Uguale è il contenuto in agglutinine tanto nella vena cava che nelle sovraepatiche.

La splenectomia non influisce affatto sulla formazione e sul modo di comportarsi di esse.

Fra i visceri, solo il midollo osseo, la milza, le ghiandole linfatiche ed il grande omento posseggono un potere agglutinante; maggiore nel midollo osseo, minimo nel grande omento. Fatto importante però è questo, che fra essi e siero di sangue esiste un rapporto inverso rispetto al contenuto in agglutinine, giacchè, mentre queste esistono negli estratti acquosi di tali sovraricordati visceri, già prima che nel sangue; appena compaiono in questo, diminuiscono in quelli tantochè

negli ultimi periodi, quando nel siero si ha ancora un potere agglutinante modicamente elevato, nella milza, nelle ghiandole e nel grande omento è assolutamente scomparso, e solo nel midollo osseo rimane presente, però in proporzioni minime.

In seguito a questi risultati l' A. si crede autorizzato a concludere che le agglutinine, almeno nel tifo, traggono effettivamente origine dagli organi ematopoietici.

SIRENA S. — Sulla resistenza delle spore del bacillo del carbonchio, sulle alterazioni da questo causate nell'utero e nella placenta e passaggio di esso dalla madre al feto.

I. *Resistenza delle spore.* — Pur sapendo, che le spore del carbonchio hanno una resistenza vitale straordinaria [1] lavoro su questo tema ora a solo, ora in collaborazione degli egregi colleghi *Girolamo Scagliosi* e *Giuseppe Alessi*, e studiandolo in ambienti diversi, sin dal 1890, e nel 1891 pubblicai un primo lavoro che feci in collaborazione col dott. *Alessi*, dal titolo « Influenza del disseccamento su taluni microrganismi patogeni » [2]. In esso per quanto si riferisce alle spore carbonchiose, che furono sottoposte all' influenza del disseccamento all' acido solforico concentrato, al cloruro di calcio, al disseccamento in termostato alla temperatura di 37°C, al disseccamento in ambiente asciutto, in ambiente saturo di umidità, al disseccamento al sole in tubi di assaggio, al disseccamento al sole in aria libera venimmo alle seguenti conclusioni: che le spore del carbonchio sottoposte al disseccamento in ambiente saturo di umidità muoiono dopo 290 giorni; al prosciugamento al sole, nel mese di luglio e di agosto muoiono dopo 19 giorni; nel mese di settembre dopo 48 giorni.

D' onde sorge chiaramente, che la influenza del disseccamento sulle stesse spore, varia in efficacia, secondo l' ambiente ed il mezzo con cui si ottiene, e che il disseccamento alla luce solare diretta è il mezzo più potente per distruggere le spore del bacillo del carbonchio e conseguentemente per distruggere tutti i microrganismi, essendo le spore del carbonchio, le forme più resistenti agli agenti esterni sia fisici, sia chimici.

Non pensai di ripetere queste esperienze per constatare quanta influenza, in ordine al grado di resistenza, vi potesse avere la diversità

---

(1) *Davaine* constatò, che il sangue di animali carbonchiosi conservava per un tempo molto lungo le sue proprietà nocive, anche quando è sottoposto al disseccamento. *Schrakamp*, Arch. f. Hygiene, 11, 1884, 3, dimostrò che il bacillo del carbonchio può percorrere nel suolo tutte le fasi del suo sviluppo. *Perroncito* in una cultura che ricevette da *Pasteur* avrebbe dopo 16 anni trovato virulento il bacillo nella stessa cultura.

(2) V. Vol. I della 3ª serie degli Atti della R. Accademia di Palermo, 1891.

di provenienza, di età, il grado di temperatura nel quale le spore eransi formate; il mezzo nutritivo nel quale la sporulazione avveniva, convinto *a priori* che nello stesso batterio o forma di batterio, il grado di temperatura al quale erasi svolta la cultura, la provenienza e l'età non potevano poi apportare una sensibile differenza nel grado di resistenza.

Infatti osservatori i quali, dopo di me, studiarono, l'argomento anche da questo lato come *Kronig* e *Paul*, *Hochstaster*, *Esnearch*, avrebbero constatato che la composizione chimica del mezzo nutritivo influisce sulle forme vegetative e sulle spore.

Otsuki, come leggo nella memoria di *Zirolio* sopracitata, poichè non potei procurarmi quella dell'autore, avrebbe accertato che il potere di resistenza delle spore carbonchiose è dipendente non solo dalla loro origine, ma ancora dalla loro età, ma quanto alla temperatura alla quale ha luogo la sporulazione, ha detto che non ha alcuna influenza sulla resistenza delle spore. *R. Weil* invece crede che la resistenza delle spore carbonchiose sia dipendente dalla temperatura e non dal mezzo nutritivo su cui si formano; egli avrebbe constatato che le spore formatesi alla temperatura di 37°C. sono più resistenti al calore. *Clavo* quanto alla razza avrebbe trovato una piccolissima differenza da razza a razza. Egli sperimentando sopra sette razze di spore, vide che sei morirono dopo un minuto, una resistette un minuto, onde venne alla conclusione che non esiste una sensibile differenza nella resistenza delle spore in ordine alla razza e che questa differenza è minore di quella che si può trovare nelle spore della stessa razza.

Geppert, Bet Baumgarten avrebbero notato che le spore della stessa provenienza e modo di sviluppo presentano differenze nella sensibilità.

Kronig e *Paul*, e *Stephanides* hanno trovato che la resistenza delle spore di una stessa provenienza, va soggetta a delle oscillazioni.

Baumgarten dice che essiccate su fili di seta, possono vivere per molti anni. *Di Mattei* dopo di me ha trovato che possono mantenersi in vita conservando la facoltà germinativa ed il potere di resistenza anche dopo 10 anni. *Zirolio* quanto alla età, avrebbe in una serie di esperienze constatato, che le spore raccolte al 5° giorno erano più resistenti di quelle raccolte dopo 48 ore, dopo otto, diciassette, ventotto giorni. In tutte egli vide, che sottoposte tutte nella stufa a vapore alla temperatura di 100° le prime morivano dopo 4 minuti, tutte le altre dopo un minuto, onde, scrisse: sembrerebbe quasi, che le spore acquistino dopo un certo tempo un massimo di resistenza, che va perduto dopo breve tempo; mentre prima di lui *Kronig* e *Paul*, *Otsuki* avevano detto che prima si verifica un rapido aumento nella resistenza e quindi un periodo di stato fino a tornare ad una diminuzione della resistenza. Egli inoltre afferma che non avrebbe visto differenza degna di nota nella resistenza tra le spore formatesi ad alta e bassa temperatura (18°-37°).

Nell' anno 1890 studiai questo tema, sottoponendo il bacillo sporificato del carbonchio all' azione della creolina di *Pearson* e nell' anno successivo ne pubblicai i risultati.

Mi occupai ugualmente di questo argomento nell' anno 1890 cercando di stabilire la durata in vita del bacillo sporificato del carbonchio posto nell' acqua (sterilizzata o non) nel terreno e abbandonato alla putrefazione nelle carogne stesse degli animali (cavie, conigli, pecore) che erano morti di carbonchio (1).

Continuai queste esperienze con l' aiuto dello *Scagliosi* facendone altre sulle spore poste nell' acqua di mare e nel materiale di fogna (2).

Il metodo che allora usai per le suddette esperienze fu il seguente: presi dei fili di seta convenientemente sterilizzati e li immersi in una cultura pura di carbonchio in agar allungata con acqua distillata e sterilizzata. Quindi li prosciugai e poi li collocai in terra sterilizzata asciutta, umida, e satura d' acqua, posta in palloncini di cristallo. Inoltre in un pallone collocai della terra sottilmente polverizzata, che sterilizzai prima unitamente al pallone e poi vi versai una soluzione acquosa di coltura pura di carbonchio in agar in modo da fare una specie di pappa terrosa.

Per gli esperimenti, quando si trattava di constatare la vita delle spore prendevo dei fili e li infiggevo o li depositavo in provette di agar o di gelatina, dove il materiale era disposto obliquamente, oppure li mettevo in brodo di cultura.

Quando volevo invece constatare la virulenza facevo con i fili suddetti innesti sottocutanei a saccoccia.

Della terra inzuppata facevo la stessa operazione, mettendo nei terreni di coltura ovvero nella saccoccia sottocutanea un pochino della terra detta.

Gli animali, cavie, nelle quali furono inoculati i suddetti materiali, morirono in un tempo vario da un minimo di 24 ore ad un massimo di 192 ore.

All' epoca che comunicai le suddette esperienze al Congresso internazionale di Medicina tenutosi a Roma, nè nei fili di seta, nè nella terra inzuppata della soluzione acquosa di coltura di carbonchio in agar, nè nelle carogne di animali morti di carbonchio, nè nell' acqua di mare inquinata con coltura di carbonchio, le spore erano morte.

Laonde d' allora, cioè dal maggio 1894 fin oggi, ho continuato le predette esperienze sia con l' aiuto dello *Scagliosi*, sia con l' aiuto del dott. *Riggio*, altro mio assistente.

---

(1) S. Sirena e G. Plessi, *Azione della creolina di Pearson sui bacilli del carbonchio, del mal rosso, ecc.* (Riforma Medica, n. 182, agosto 1891).

(2) S. Sirena, *Resistenza del bacillo del carbonchio nell'acqua, nel terreno ed alla putrefazione.* (Atti del IV Congresso della federazione della Società Italiana di Igiene).

In modo che quello che vengo a pubblicare oggi non è che supplemento a quanto feci fino al maggio 1894. E faccio volentieri questa comunicazione sia per la importanza dell' argomento in rapporto alla igiene; sia perchè gli osservatori che si sono occupati di questo argomento molto dopo di me non hanno tenuto affatto conto dei miei lavori in proposito.

Evidentemente, tutte le mie esperienze dal principio fino ad ora, hanno avuto due scopi:

1° di stabilire la durata in vita delle spore del bacillo del carbonchio, poste in mezzi naturali, come acqua potabile, acqua di mare, terreno, materiale di fogna, carogne, ecc. ecc.;

2° per stabilire per quanto tempo esse poste nei mezzi suddetti conservano la virulenza, questione quest' ultima di grandissima importanza e abbandonata in quest' ultimi tempi per dare luogo ad altre esperienze in ordine al grado di resistenza delle spore del carbonchio, sottoposte alla influenza di diversi disinfettanti.

Il metodo che ho eseguito ed il materiale che ho adoperato continuando le esperienze suddette, sono stati gli stessi, cioè, i terreni inquinati od inseminati al 1890.

Colle suddette esperienze, ho accertato che le spore del carbonchio o i bacilli del carbonchio sporificati, posti nei mezzi predetti precedentemente sterilizzati, lasciati alla temperatura ambiente e messi al buio vivono e conservano invariata la loro virulenza per un tempo lunghissimo:

a) Nella terra di giardino perfettamente asciutta inquinata con soluzione in acqua distillata e sterilizzata di bacilli sporificati di carbonchio fino a 15 anni e 25 giorni, dal 1° aprile 1890 al 25 aprile 1905, vive ancora ed è virulente.

b) Nella terra appena umida fino a 4 anni, un mese e 18 giorni, dal 1° aprile 1890 al 18 maggio 1894, poi terminò la terra, sicchè la durata suddetta non può considerarsi come limite ultimo nella terra umida.

c) Nella terra satura di acqua fino a 14 anni, 4 mesi e 6 giorni, dal 1° aprile 1890 fino al 7 agosto 1904; l' ultima cavia fino a pochi minuti prima di morire fu apparentemente vispa, sana.

Nell' acqua di mare, attinta a 30 metri dalla riva fino ad anni otto, mesi nove ed un giorno; dal 14 maggio 1892 al 14 febbraio 1901; poscia si è rotto accidentalmente il palloncino in cui si conteneva l' acqua suddetta, e non abbiamo potuto conseguentemente continuare le esperienze. Quindi la durata suddetta non segna il limite ultimo della capacità a vivere e virulenza delle spore del carbonchio nell' acqua detta.

In quella attinta a 100 metri dalla riva sino a dodici anni, 4 mesi e 9 giorni, dal 16 agosto 1892 sino al 25 dicembre 1904. (Ancora vive ed è virulente).

Nell' acqua potabile del gabinetto distillata e sterilizzata fino a 9 anni, 9 mesi e 28 giorni; dal 10 maggio 1892 all' 8 marzo 1902.

Fino al tempo detto fu virulento. Abbandonato e rifatti gli innesti il 26 ottobre 1903, il 25 febbraio ed il 3 marzo 1904 diedero risultato negativo quanto a virulenza; fatte però collo stesso materiale delle lastre, il 18 marzo 1904 delle culture in brodo e in agar si ebbe risultato positivo, cioè si trovò che le spore erano ancora vive.

II. — Ordinariamente i risultati positivi sia con gli innesti fatti in materiale di cultura (agar disposto in capsule di *Petri* od in provette) sia con inoculazioni od iniezioni in animali, furono consecutivi. Però talvolta dopo una serie di risultati tutti positivi, se ne ebbero uno o due e più ancora negativi, e poi di nuovo risultati positivi.

Ciò fu rarissimo nelle esperienze fatte con l' acqua potabile e di mare. Adoperando queste i risultati negativi non furono mai più di due consecutivi, mentre invece i risultati negativi interpolati ai positivi furono più frequenti nelle esperienze con i terreni: con questi talvolta si ebbero 3-4 risultati tutti negativi e poscia i risultati nuovamente positivi, fatto che spiego con il non perfetto mescolamento del virus con le terre.

La virulenza del parassita cammina quasi sempre di pari passo alla vita dello stesso, in quanto che la virulenza rimase invariata quasi in tutto per tutto il tempo della vita del bacillo ovvero della spora. Una eccezione a questo notai nelle esperienze eseguite con l' acqua potabile, distillata e sterilizzata, dell' Istituto, inquinata con spore di carbonchio. In queste esperienze, come ho detto disopra, fino ad 8 anni, 8 mesi e 9 giorni, dal 10 maggio 1892 all' 8 marzo 1902, il risultato fu costantemente positivo sia per rapporto alla vita, sia per rapporto alla virulenza delle spore carbonchiose; poscia rifatte le esperienze a grandi distanze, il 26 ottobre 1903, il 25 febbraio ed il 3 marzo 1904, ebbi risultato negativo quanto alla virulenza, positivo quanto alla vita della spora.

Fine alterazioni dell' utero nel carbonchio. — Per istudiare queste, comparativamente adoperai cavie gestanti e non gestanti e di esse, talune le uccisi a periodi diversi dalla infezione carbonchiosa, altre le lasciai morire.

L' autopsia fu sempre eseguita appena dopo morto l' animale o soltanto poche ore dopo (4-6 ore al massimo) ove l' animale morì durante la notte.

I pezzi furono fissati in una soluzione di sublimato corrosivo al 7 $^1/_2$ $^0/_0$ e poi passati in alcool a concentrazione crescente con l' aggiunta di poche goccie di tintura di iodio. Le cavie morirono dopo un minimo di 24 ore e un massimo di 94 ore dalla infezione, in media dopo 36 ore.

Le sezioni furono praticate perpendicolarmente alla direzione delle

corna dell' utero, in modo da ottenere una sezione trasversale dell' intiero corno uterino; furono colorate con il metodo di *Gram* semplice oppure combinato con la colorazione col picrocarminio, che mi diede sempre eccellenti risultati per la ricerca dei bacilli di carbonchio; con una soluzione di ematossilina ed eosina, ovvero con una soluzione di allume-carminio per la ricerca delle minute alterazioni strutturali.

A). *Distribuzione dei bacilli di carbonchio.* — Questi si vedono in discreta quantità nel corion, specialmente sotto il rivestimento epiteliale e alla sommità delle infossature uterine, dove per lo più sono riuniti in gruppi, da dove frequentemente si insinuano tra le cellule del rivestimento epiteliale, disgregandole o rimovendole dal loro sito; si vedono ugualmente nei vasi sanguigni; tra questi, in quelli relativamente grossi e di mezzano calibro, in certi tratti non se ne vedono, e dove si vedono occupano lo spessore delle pareti vasali, ovvero sono attaccati alla superficie libera dell' intima. Il centro del vaso per lo più ne è privo o vi se ne osserva taluno soltanto: però non raramente, nel centro di grossi vasi, come in quelli di mezzano calibro, siano arteriosi, siano venosi, se ne vedono gruppi più o meno grossi misti a detrito granuloso e leucociti. Nei piccoli vasi e nei capillari invece, sono riuniti in fasci e occupano intieramente o quasi il lume vasale, costituendo dei trombi prolungati; sono discretamente numerosi nei focolai emorragici, dove sono disposti in gruppi o disseminati tra i globuli sanguigni. In questi, ordinariamente i bacilli sono assai corti e molti presentano la forma di cocchi allungati od anche di cocchi: non se ne vedono nell' interno e nello spessore delle pareti glandulari; sono scarsissimi nel tessuto interglandulare.

B). *Alterazioni anatomiche.* — Vi è distruzione, sfaldamento parziale dell' endometrio, onde falde di esso si vedono cadute nella cavità uterina; iperemia intensa con considerevole dilatazione dei vasi, sopraccaricamento di globuli sanguigni e stravasi sanguigni a focolai ovvero allo stato d' infiltrazione, cose tutte che sono più accentuate nel corion, sotto l' epitelio di rivestimento della mucosa e nella tonaca muscolare.

Laonde in taluni punti le pareti uterine presentano l' aspetto di un tessuto cavernoso, oppure angiomatoso; stravasi o meglio accumoli di globuli sanguigni con detrito e qualche leucocito, si notano alla superficie libera dell' utero e specialmente in fondo alle infossature della mucosa uterina.

In questi si notano pochi e rari bacilli di carbonchio.

a). *Rivestimento.* — Le cellule del rivestimento epiteliale della mucosa, sono prive di ciglia, gonfie a margini confusi. Esse in generale costituiscono uno strato semplice sulla mucosa, in molti punti l' allineamento si perde e si vedono masse epiteliali, le quali si infossano, penetrano nel corion a guisa di zaffi.

In altri termini, in certi punti del rivestimento epiteliale vi è iperplasia con infiltrazione delle cellule nel corion.

Il citoplasma delle dette cellule per lo più è omogeneo, talvolta finamente granuloso, raro ai contorni del nucleo, di colorito chiaro ovvero rossastro alla base, spesso incoloro all' apice cellulare.

Il nucleo è ingrossato, per lo più ovoidale, elissoide, non raramente vescicolare, di forma irregolarmente sferica od ovale, ricacciato verso la base della cellula e non sempre allineato con quello delle cellule compagne, e discretamente granuloso o reticolare, di colorito rosso oscuro, più accentuato ai contorni, nei granuli e filamenti reticolari; in talune cellule è perfettamente chiaro, trasparente senza granuli ovvero rari e piccolissimi; non assume i colori nucleari ed è riconoscibile soltanto dai contorni tinti appena in rosso oscuro.

b). *Corion.* — Le cellule dello strato superficiale di questo, immediate al rivestimento epiteliale, sono rigonfiate e molto aumentate di numero da sembrare un tessuto cellulare epitelioide con poca sostanza intercellulare o di sostegno, omogenea ovvero finamente granulosa; in altri termini vi è infiltrazione cellulare. Ciò si vede anche nello strato profondo del corion ma qui le cellule sono meno numerose in modo che la sostanza fondamentale connettivale è più chiaramente visibile.

Le glandule, sono più numerose più ingrossate ed allungate dell'ordinario, tanto da penetrare col loro cul di sacco nella tonaca muscolare, sono tortuose a cava-turaccioli; molte sono anche piene di una massa mucosa, omogenea o finamente granulosa, oppure piene di cellule simili a quelle del rivestimento tubulare, miste a qualche leucocito. Le cellule glandulari sono rigonfiate a contorni incerti o confusi, con citoplasma perfettamente trasparente; con nucleo ingrossato vescicolare; questo è rotondo ovoidale, spesso sformato; talvolta contiene piccolissimi granuli; in un buon numero di cellule è colorito in rosso pallido, in molte è tinto soltanto ai contorni, mentre il centro è incolore; in altri termini è rimasto completamente estraneo alla colorazione nucleare. In un buon numero di tubi, l' epitelio è anche distaccato e ammassato nel centro.

Addossati alla membrana tubulare vi sono grossi nuclei cellulari di forma ovoidale o fusata, leggermente granulosi, posti su di un fondo omogeneo. Tra questi molti non sono colorati od appena ai contorni. Tra le glandole vi sono zaffi cellulari cordoniformi provenienti dall' epitelio di rivestimento, che in taluni punti assumono tutta l'aria di tuboli glandulari di nuova formazione oppure gruppi cellulari che non hanno disposizione glandulare ma che si avviano a questa, donde l' aumento numerico suddetto. Questo riesce molto dimostrativo nei preparati colorati coll' ematossilina e l' eosina.

Tra i gruppi glandulari vedonsi cellule piccole rotonde e cellule

grosse fusate, pallidissime o trasparenti. In esse il nucleo è molto rigonfiato, fusiforme ovoidale, in moltissime cellule pallido incolore anch' esso accennato dai soli contorni appena oscuri (non assumono i colori nucleari). Sicchè parrebbe che il tessuto interglandulare sia composto di nuclei fusati ovoidali o sferici posti in una sostanza omogenea trasparente.

Da ciò segue che molte glandule sono molto avvicinate tra di loro, altre allontanate. Vi è sviluppo notevole dei vasi, infiltrazione cellulare diffusa, specialmente attorno ai vasi. Gli spazî lacunari, nutritizi sono dilatati. Le fibre muscolari molto allungate, ingrossate, ipertrofiche, aumentate di numero come nell'utero in gestazione; pallidissime, confuse tra di loro, con nucleo assai allungato ellissoide o della figura di un ovoide, oppure sformato, di volume vario, sovente finamente granuloso. Esso per lo più è tinto in rosso, in moltissime fibrocellule però è perfettamente chiaro, trasparente nel centro, tinto appena in rosso ai contorni (ha perduto l'affinità per i colori nucleari), in moltissime altre manca od è talmente pallido che non si riconosce od è appena apprezzabile. Ciò riesce evidente nei punti del preparato dove le fibrocellule sono tagliate in trasverso; allora al posto del nucleo nella fibrocellula si nota un vacuolo corrispondente al nucleo distrutto, contornato in rosso. Invece nulla od un semplice rigonfiamento si osserva nelle cellule della tonaca sierosa.

Nei vasi si osservano rispettivamente tutti i dati della endoarterite, dell' endoflebite, che spesso si estende a tutta la tonaca vasale. Onde si può parlare di una vera endo-meso-periarterite e di una endo-meso-periflebite ora ulcerativa, ora necrobiotica, ora produttiva, obliterante.

Queste endoarteriti e endoflebiti sono prodotte dall' azione diretta dei bacilli di carbonchio, in quanto che questi, come ho notato di sopra, trovandosi attaccati all' intima e da questa introducendosi successivamente in tutte le tonache ed anche nel tessuto perivasale danno luogo a reazione, irritano prima e poi disgregano, distruggono per necrobiosi gli elementi anatomici e conseguentemente producono rottura del vaso, d'onde le emorragie interstiziali ed a focolaio sopracennate, tanto comuni nel carbonchio. Avviene pure che vasi vicini o ravvicinati per la considerevole reciproca dilatazione, si rompono, mettendosi in comunicazione.

Onde come ho detto di sopra nelle pareti uterine si forma un vero tessuto cavernoso. L'endotelio vasale dove è rigonfiato, dove in totalità od in parte è distrutto, dove come ho detto di sopra, è in forte proliferazione. Però ritengo altresì, che esse alterazioni non sono dovute unicamente all' azione dei bacilli, ma ancora all' azione dei prodotti tossici dello stesso microbo, poichè in moltissimi vasi o tratti di vasi nei quali non si notavano affatto bacilli vi erano le alterazioni suesposte.

Del resto è risaputo da ricerche sperimentali, che iniettando, sotto cute, colture pure di carbonchio in brodo private, per mezzo della filtrazione, dei bacilli, si producono le analoghe alterazioni, che iniettando i bacilli, sicchè è ammesso quasi da tutti, che i bacilli del carbonchio agiscono direttamente e per mezzo dei loro prodotti di ricambio.

Noto altresì, nei punti occupati dai bacilli di carbonchio e nelle parti circostanti, ove sono disposti in gruppi, infiltrazione parvicellulare.

Nelle sezioni dello stesso utero colorate coll' ematossilina e l' eosina, col metodo di *Fellingh* e di *Bizzozzero*, nel rivestimento epiteliale della mucosa uterina riscontrai molte cellule epiteliali in mitosi patologica in grado differente di sviluppo, e moltissime nelle quali il nucleo non era in riposo; in quest' ultima condizione trovai ugualmente il nucleo in moltissime cellule glandulari, nelle quali esso non raramente presentava un finissimo reticolo e nei punti nodali di questo dei granuli piccoli, tinti in turchino, come i contorni e il reticolo nucleare. Inoltre in taluni punti del detto rivestimento osservai che le cellule erano senza nucleo, necrobiosate, laonde si vedeva una massa granulosa talvolta finamente reticolare di colorito rossastro. Simili forme riscontransi ugualmente tra le fibro-cellule spesso divaricate tra di loro e negli stravasi sanguigni o focolai emorragici.

Concludendo su questa parte, in base a quanto ho esposto, mi pare accertato, che nell' utero delle cavie, in seguito ad infezione carbonchiosa, ha luogo endometrite glandolare iperplastica, ipertrofia e metrite parenchimatosa acuta con arterite e flebite necrobiotica ulcerativa in taluni vasi, produttiva, iperplastica obliterante in tali altri.

Placenta. — Gli osservatori, essendosi occupati di preferenza del passaggio dei bacilli del carbonchio dalla madre al feto, poco, pochissimo hanno scritto in ordine alle alterazioni della placenta nel carbonchio.

Dimostrerò ciò, pubblicando il lavoro in esteso, e vengo per ora alle mie osservazioni.

Come l' utero, la placenta fu tolta dal cadavere, appena dopo ucciso ovvero morto l' animale, e trattata ugualmente; utilizzata facendone dei tagli perpendicolarmente alla sua superficie, sia secondo questa, che furono colorati come sopra.

Col metodo di *Gram* combinato colla colorazione di una soluzione di picrocarminio, che mi diede sempre eccellenti risultati, per la ricerca dei bacilli di carbonchio, la porzione uterina o materna della placenta (decidua serotina *Hunter*, ecc., decidua basale *His*) si colora in rosso mattone, la porzione fetale in rosso chiaro, nell' una e nell' altra però la colorazione avviene sempre con maggiore accentuazione o più intensamente nei nuclei cellulari rispettivi; i bacilli invece si colorano in violetto oscuro. Per questo contrasto, risultante dalla di-

versa colorazione degli elementi diversi, io potei studiare con molta precisione la invasione bacillare, potei ugualmente studiarla bene nei preparati colorati coll' ematossilina ed eosina, e posso affermare che nei cadaveri di cavie che lasciai sopravvivere fino alla morte, frequentemente dopo la milza trovai la placenta più ricca in bacilli di carbonchio di tutti gli organi, e talvolta quanto ed anche più ricco della stessa milza.

Però in essa non trovai mai i bacilli ugualmente distribuiti; vi erano punti di essa dove i bacilli di carbonchio erano numerosissimi, punti dove erano in numero discreto, punti dove erano anche scarsi o mancavano: nella porzione materna della placenta e proprio nei vasi di questa e negli spazi intervillosi della placenta fetale, dove erano disposti in fila, furono sempre numerosi nella prima, erano scarsissimi tra le cellule deciduali, ed in questi punti arrivavano dietro disgregazioni dell' endotelio vasale o parziale distruzione della parete vasale, ve n' erano sui sepimenti connettivali, negli spazî intervillosi piccoli, per lo più occupavano il lume unendosi in fasci cordoniformi, in modo da formare dei trombi prolungati; in quelli relativamente grossi erano scarsi ed in taluni tratti di essi anche mancavano e dove si vedevano, sovente erano, come lo abbiamo notato per i vasi uterini, presso ovvero attaccati alla superficie libera degli spazî suddetti ed anche insinuati tra le cellule del rivestimento e nel connettivo dei villi; nei vasi dei villi raramente vidi bacilli di carbonchio e non ne vidi mai in quei casi in cui io uccisi la cavia dopo 36 ore dalla infezione. Sicchè parrebbe chiaro, come pensano taluni osservatori, che la invasione di bacilli di carbonchio nella placenta avviene proprio vicino alla morte (9-12 ore prima, stando alla media sopradetta) e forse anche nel periodo agonico (di ciò mi occuperò in altro lavoro). In questa essi pervengono dagli spazî intervillosi e dai vasi della decidua serotina, dietro distruzione del rivestimento epiteliale dei villi (necrobiosi) e rottura delle pareti dei vasi dei villi, nè più nè meno come avviene del passaggio di essi attraverso dei vasi uterini per penetrare nel tessuto circostante ad essi e nel corion; vi possono anche pervenire senza rottura delle pareti dei vasi del villo, ma in seguito a semplice smagliatura di esse.

Oso affermare questo, primieramente, perchè sovente vidi che i bacilli erano impegnati nella parete dei vasi dei villi; secondariamente, perchè talvolta, con precisione nei preparati colorati coll' ematossilina e l' eosina, nei capillari vidi pure nelle sottili pareti di essi, impegnati dei globuli rossi i quali erano rimasti in parte sporgenti nel lume del capillare, in parte fuori, e nei casi in cui le due pareti dei capillari si erano accollate, anzi unificate, vidi talvolta che essi erano rimasti a cavallo al setto divisorio dei due capillari, sporgendo in parte nel lume dell' uno in parte nel lume dell' altro.

Sicchè come per diapedesi possono uscire i globuli sanguigni dai vasi capillari, possono ugualmente uscire i bacilli del carbonchio, che non hanno il volume di un globulo sanguigno.

Alterazioni fine. — Nei casi di morte degli animali e nelle infezioni gravi tanto nella porzione materna, quanto in quella fetale della placenta vi è iperemia forte con sopraccaricamento considerevole di globuli sanguigni, sicchè i vasi sanguigni dell' una e dell' altra compariscono notevolmente dilatati; la dilatazione ed il sopraccaricamento di globuli negli spazî intervillosi e vasi dei villi è tale che la placenta fetale pare addirittura trasformata in un tessuto caverno-angiomatoso, poichè per la dilatazione e sopraccaricamento detti, i vasi dei villi occupano tutto il villo, essendo distrutto o sensibilmente rarefatto il tessuto connettivo o mucoso del villo stesso. Sicchè gli spazî intervillosi, sono divisi quando sì quando no dai vasi dei villi, dalla membrana ialina o propria di questi ultimi e interrottamente dall' epitelio di rivestimento di essi, sovente comunicano.

Ed è perciò che nei tagli secondo la superficie o perpendicolarmente ad essa della placenta, si vede una rete a maglie di forme diverse per lo più rettangolare piene di globuli sanguigni, tra i quali pochi leucociti, tinti ora uniformemente ora no, in azzurro, nei preparati colorati coll' ematossilina e l' eosina.

Nei sepimenti, travi di questa rete, risultanti dall' accollamento della membrana dei villi colle pareti dei vasi dei villi, che sono, dove sottili, dove assottigliati, dove rotti in modo che le maglie comunicano tra di loro: tinti ugualmente in turchino, dove più carico, dove meno, vedonsi nuclei cellulari residuali dal rivestimento epiteliale dei villi di forma per lo più ovoidale od elissoide, talvolta rotonda, irregolari, spesso bastantemente grossi, tinti in azzurro più o meno intenso ai contorni; tra essi ve ne sono taluni che nell' interno presentano pochissimi granuli ora piccolissimi, ora più grossetti; altri che presentano fili spezzati; altri un vero reticolo colorato in azzurro, con fondo perfettamente acromatico, attorno di essi, quando sì quando no ma sempre in quantità scarsa, si osserva del protoplasma colorito in rosso mattone ovvero rossastro. L' interno delle dette maglie, come ho detto pieno di globuli rossi, presenta un reticolo finissimo tinto in rosso chiaro o rossastro, nel quale per lo più sono impigliati i globoli sanguigni, dico per lo più, poichè talvolta esso non contiene globuli.

Non ostante la predetta considerevole iperemia, le emorragie o stravasi, le rotture comunicanti tra gli spazî intervillosi e i vasi dei villi sono rare.

Le pareti vasali, in taluni punti sono molto assottigliate, ridotte ad una membranella anista, seminata di nuclei, ed in altri disgregate, ovvero rotte; gli elementi cellulari dell' intima, sono rigonfiati, sovente sensibilmente allungati e disgregati, necrobiosati ovvero distrutti; nei

vasi di discreto calibro vi è iperplasia nella muscolare e nell'avventizia, nè più nè meno come nei vasi uterini.

Nella placenta materna, serotina, rappresentata soltanto dallo strato compatto, poichè lo strato cavernoso è rimasto quasi per intiero attaccato all'utero, le cellule deciduali sono a limiti confusi, con nucleo di volume vario per lo più molto grosso vescicolare, il quale sovente occupa quasi tutta la cellula o grandissima parte di essa.

Esso è di forma ovoidale, sferica, sovente sformato, a bisaccia o ad 8 in cifra, oppure a contorni irregolari granulosi, frequentemente carico di grosse granulazioni, reticolare; in questo caso i granuli predetti si vedono nei punti nodali del reticolo; frequentemente è in gran parte distrutto od in via di distruzione; tinto in rosso più carico alla periferia, poco più sbiadito o chiaro nel centro, nelle cellule che si presentano in buone e mediocri condizioni; in rosso assai sbiadito nelle cellule molto alterate.

Però anche i resti di esso assumono una tinta rosso più carica del citoplasma cellulare.

Sicchè da questa differente intensità nella colorazione, io potei sempre distinguere il nucleo dal citoplasma, il quale in talune cellule era perfettamente omogeneo come corneificato (necrobiosi da coagulazione). Talvolta il citoplasma attorno al nucleo manca in tutto od in parte, sicchè esso in tutto od in parte si vede circondato da un alone trasparente, oppure è come posto in un grosso vacuolo; altra volta vicino al nucleo, ma sempre nel citoplasma, si vede un vacuolo irregolare ovoidale o ad angoli.

Tra le granulazioni del nucleo, talvolta se ne vede una od anche due, che mentiscono un nucleolo unico oppure doppio.

Nelle cellule nelle quali il nucleo è distrutto o quasi, al posto di esso si vede un punto chiaro come un vacuolo limitato da una serie di granuli, circolarmente disposti o da filamenti del reticolo protoplasmatico, tinti in rosso oscuro; talvolta esso è carico di cromatina tanto che nei preparati colorati coll'ematossilina e l'eosina si presenta omogeneamente ed intensamente tinto in azzurro.

Da ultimo noto, che gli sbocchi, dei tubi glandulari, sono slargati, pieni di mucco rappigliato misto a qualche cellula epiteliale e leucocito, e che l'epitelio di rivestimento di essi presenta le alterazioni esposte di sopra, parlando delle alterazioni dell'utero.

Nella placenta fetale non è riconoscibile, per i fatti iperemici suddetti, la struttura villosa.

Essa, come ho detto pare trasformata in un tessuto angiomatoso cavernoso sia per la dilatazione degli spazî intervillosi, sia per la dilatazione dei vasi dei villi e la comunicazione tra di essi, e si continua colla placenta materna senza presentare alcuna interruzione: soltanto una intensità diversa nella colorazione dovuta all'affinità diversa degli

elementi cellulari per le soluzioni di picrocarminio. L'epitelio di rivestimento dei villi è in grandissima parte scomparso, soltanto, come ho detto di sopra, qua e là ed interrottamente, si vedono delle cellule epiteliali, ora formanti una sola fila, ora una fila doppia (una esterna l'altra interna) immediata alla parete dei vasi del villo (ectoderma o strato di *Langhans*) sui sepimenti o travi della rete suddescritta, limitante dei villi o delle pareti dei vasi dei villi addossate tra di loro. Le cellule mediate al vaso, del sincizio, come ho detto, sono rappresentate da nuclei allungati, fusiformi, ellissoidi; quelle immediate al vaso (cellule ectodermiche o di *Langhans*) presentano le alterazioni suddescritte.

Conseguentemente a quello che ho detto, compressione, per dilatazione dei vasi dei villi in generale il tessuto connettivo o mucoso, corpo del villo, non è visibile; esso si vede solo dove la dilatazione non è considerevole e sovente alla base dei villi in vicinanza od immediatamente sopra della membrana *corii*. In questi punti si presenta in filamenti che, come ho notato, costituiscono un reticolo nell'interno delle maglie suddette, nei punti nodali del quale si vedono cellule stellate o fusiformi con protoplasma granuloso, tinto in bleu più o meno carico nei preparati colorati coll'ematossilina e l'eosina.

In generale i fatti di necrobiosi i quali come ho dimostrato sono frequenti nella caduca serotina, qui sono un poco più rari e, dove si vedono, per lo più si limitano all'epitelio di rivestimento dei villi conservandosi ordinariamente la integrità delle pareti dei vasi dei villi. D'onde naturalmente la poca frequenza delle emorragie placentari di fronte a quelle uterine, che, come ho dimostrato, costituiscono un fatto ordinario, specialmente nella tonaca muscolare, per le gravi alterazioni infiammatorie dei vasi (arterite, flebite).

Passaggio dei bacilli del carbonchio dalla madre al feto. — Molto discordanti sono i pareri degli osservatori in proposito; tutti però possono comprendersi in due gruppi. Uno di autori che non ammettono il passaggio dei bacilli del carbonchio dalla madre al feto, vedendo nella placenta una barriera insormontabile a tal passaggio; un altro di osservatori che lo ammettono, soltanto nel caso di alterazioni placentari.

Appartengono al primo gruppo: *Davaine, Brauel;* appartengono al secondo *Straus, Chamberland, Perroncito, Levy, Netter, Carbonelli, Marchand, Wolff,* e molti altri ancora [1].

Quindi la questione tra gli osservatori che si sono occupati di questo argomento non è di sapere se i bacilli del carbonchio passano dalla madre al feto, poichè è risaputo da tempo che passano; invece è quest'altro, cioè se pel passaggio suddetto sia necessaria una alte-

---

[1] Farò una completa esposizione della letteratura concernente questo tema nel lavoro per esteso.

razione della placenta specialmente dei villi del corion e proprio dei vasi di essi e se questa alterazione, oso dire preparatoria, indispensabile al passaggio può essere causata direttamente dai bacilli del carbonchio come pel passaggio di altri germi patogeni.

Ciò premesso e senza punto pretendere di dire l'ultima parola, ma soltanto col desiderio di portare il mio modesto contributo su di una questione tanto dibattuta, vengo alla esposizione delle mie osservazioni.

Usando il metodo di *Gram*, sia semplice, sia combinato colla soluzione di picrocarminio, esaminai a fresco, con la scrupolosità che meritava il caso: il sangue del cordone ombelicale, della placenta; la sostanza splenica, epatica, renale ottenuti con la infissione di un ago di platino (volta per volta debitamente sterilizzato) nei predetti organi del feto, rinvenuto all'autopsia nell'utero.

Nel sangue placentare, nelle cavie che uccisi dopo 40 ore dalla infezione, ed in quelle che lasciai morire, riscontrai sempre bacilli di carbonchio, naturalmente molto più numerosi, numerosissimi nel secondo caso.

Nel sangue del cordone ombelicale, nella spremitura di esso, nel materiale della milza del feto, con certa rarità e mai numerosi ed in tutti gli organi riscontrai bacilli del carbonchio; così ne vidi pochi nella raschiatura della milza di un feto di cavia nella quale alla morte trovai una quantità straordinaria di bacilli di carbonchio in tutti gli organi; invece non ne riscontrai nel fegato, cosa che certamente mi sorprese. Laonde pensai di fare di esso culture ma anche queste mi diedero risultato negativo.

Noto però che il detto fegato, non presentava ancora la sua struttura classica, essendo in periodo di sviluppo.

Indipendentemente da ciò e proprio per studiare la distribuzione dei bacilli di carbonchio nei principali organi fetali, fissai in sublimato corrosivo al 7 $^1/_2$ $^0/_0$ e poi trattai nei modi sopradetti pezzettini di milza, di fegato e di reni di feti di cavie morte di carbonchio.

In questi, come sopra, raramente notai la presenza di bacilli del carbonchio e dove ve li trovai furono sempre scarsi, granulosi, spesso assai corti, presentanti la forma di cocchi allungati.

Noto che nei pochi casi positivi, nelle sezioni della placenta trovai comunicazioni degli spazii intervillosi coi vasi dei villi e conseguentemente presenza in questa di bacilli di carbonchio.

Confermando quindi con gli autori che mi hanno precesso il passaggio dei bacilli del carbonchio dalla madre al feto, quanto alle modalità di questo, dalle mie osservazioni risulta evidentemente, che esso non ha luogo nelle alterazioni placentari in genere (*Massa* ed altri) ma soltanto nelle alterazioni facienti comunicare gli spazi intervillosi coi vasi dei villi. Ed è per questo che talvolta nella placenta furono constatate emorragie ed anche punti e chiazze necrobiotiche ed altro

altro ancora senza passaggio di bacilli nel feto; naturalmente nei detti casi non potendo mettere in dubbio il passaggio per l' autorità degli osservatori, le emorragie, come le necrobiosi delle cellule di rivestimento dei villi, non ci dovettero essere comunicazioni tra gli spazii intervillosi ed in generale tra i vasi placentali materni e quelli del corion fetale; poichè se queste ci fossero state i bacilli di carbonchio sarebbero passati indubbiamente nel feto.

Infatti nei casi nei quali io constatai la presenza di bacilli di carbonchio nel feto questa comunicazione ci era.

Talvolta nel liquido amniotico, come potei constatarlo io stesso fin dal 1892 si riscontrarono bacilli di carbonchio senza poi trovarne nel feto. Ciò non infirma punto quanto ho affermato di sopra, cioè che il passaggio avviene nei casi di comunicazione degli spazii villosi con i vasi del villo, essendo già riconosciuto che il liquido amniotico deriva tanto dai vasi della decidua quanto dal feto.

Il detto passaggio avviene nelle ultime 10-12 ore della durata della infezione carbonchiosa ed è agevolato dal sopraccaricamento di globuli rossi nei vasi placentari materni e spazii intervillosi, accompagnato a dilatazione enorme degli uni e degli altri; in altri termini è agevolato dalla aumentata pressione endovascolare nei vasi placentari materni e spazi intervillosi e forse anche da un leggiero grado di vacuità o d'ischemia dei vasi coriali; io però posso ammettere *a priori* quest' ultima condizione, ma non posso affermarla, poichè mai mi capitò di costatarla, e vidi sempre come l' ho notato di sopra, dilatazione degli spazii intervillosi e dei vasi dei villi, fino al punto di essere divisi gli uni dagli altri da sottili filamenti omogenei presentanti interrottamente nuclei cellulari, ecc. e qua e là rotture o semplici smagliature, a traverso delle quali ultime (poichè nel primo caso vi è comunicazione diretta) passano i globuli sanguigni.

Dedussi questo fatto, come l' ho già detto di sopra, dalla circostanza che talvolta notai nello spessore dei filamenti suddetti impegnati globuli rossi i quali in parte sporgevano in una, in parte in un' altra delle maglie della rete vascolare cavernoso-angiomatosa in cui si era trasformata la placenta fetale; lo agevola ugualmente la quantità dei bacilli di carbonchio contenuti nei vasi placentali materni e negli spazii intervillosi, sopratutto nel caso che nella parte vasale non vi sono rotture.

Però più che attraverso dei setti della rete, il passaggio avviene per rottura dei setti stessi e comunicazione diretta degli spazii, o maglie tra di loro causata dall' azione bacillare; ho detto causato dai bacilli del carbonchio, poichè nella placenta come l' ho detto di sopra, come nell' utero i bacilli di carbonchio causano delle enteriti, delle flebiti, le quali finiscono colla rottura delle pareti rispettive, d' onde le emorragie tanto frequenti nella infezione carbonchiosa.

A questo risultato contribuiscono i prodotti di ricambio degli stessi bacilli di carbonchio. Infatti nelle pareti di tratti di vasi che non contenevano affatto bacilli carbonchiosi, notai alterazioni strutturali addirittura identiche a quelle dove vi erano bacilli di carbonchio.

D' altra parte è risaputo per numerose esperienze fatte da altri osservatori, che iniettando negli animali culture di carbonchio private per mezzo della filtrazione dai bacilli si producono alterazioni analoghe a quelle che si ottengono colle culture virulente o non filtrate, non sterilizzate.

Riepilogando ora quanto ho esposto di sopra, credo di potere venire alle seguenti conclusioni:

A). Nelle cavie pregne morte di carbonchio, ovvero uccise dopo 40 ore dalla infezione, nella placenta notansi numerosi o numerosissimi bacilli di carbonchio (secondo che l' animale fu ucciso o lasciato morire) nei vasi della serotina e negli spazii intervillosi; scarsi e non sempre nei vasi dei villi.

B). Iperemia forte con stravasi sanguigni o focolai emorragici per lo più circoscritti alla serotina, non sempre comunicanti con i vasi dei villi.

C). Necrobiosi delle cellule epiteliali della caduca e del rivestimento dei villi del corion.

D). Arteriti e flebiti necrobiotiche, ulcerative con assottigliamento sensibile delle rispettive pareti e sovente terminanti con rottura delle pareti, causate sia dai bacilli di carbonchio sia dai prodotti di ricambio di essi.

E). Passaggio dei bacilli di carbonchio dalla madre al feto soltanto nel caso di comunicazioni accidentali, morbose tra i vasi della placenta materna e quelli della placenta fetale.

CIMORONI A. — Sui cistomi dell'ovaio.

È noto come i cistomi dell'ovaio furono considerati quali tumori glandolari semplici costituiti di due tessuti, connettivale ed epiteliale, e classificati con gli adenomi tra i tumori fibroepiteliali.

Varie ipotesi furono emesse per ispiegarne l'istogenesi: il *Waldeyer* l'attribuì ai residui degli epitelî primordiali dei tubuli di *Pflüger*; *De Sinety* e *Malassez* all'epitelio germinativo; *Pfaunenstiel* agli epitelî dei follicoli di *Graaf;* il *D'Antona* ai residui del corpo di *Wolff*, ecc.

Il *Ribbert* recentemente espresse il dubbio che si tratti, almeno in molti casi, di embrioni la cui struttura e origine va ricollegata con la dottrina di *Wilms*.

Il *Ribbert* poggiò queste sue vedute sull'esame istologico di quattro cistomi: nei primi due notò la presenza di tessuto glandulare a

contenuto colloideo; nel terzo, pareti a struttura complessa (elementi sarcomatosi, epiteliali, tessuto tiroideo); nel quarto le pareti cistiche ricordavano la parete intestinale.

Mosso da questi concetti, io intrapresi uno studio su undici cistomi ovarici, tenendone di mira da un lato i caratteri istopatologici, dall'altro quelli fisiologici.

Di quei tumori, alcuni furono a struttura papillare, altri a struttura glandolare, mono o multiloculare; a contenuto sieroso o pseudomucinoso.

Dei reperti istologici, mi limito a ricordare i seguenti: in un caso, un cistocarcinoma papillare o papilloma cistico infettante, la parete cistica in alcuni tratti presentava caratteri tali da ricordare una parete intestinale: le sezioni mostravano l'epitelio cilindrico e caliciforme infossato a mo' di glandole del *Lieberkühn* nel connettivo sottostante, poi al di sotto uno strato di fibre muscolari liscie, sottili a mo' di *muscularis mucosae* e più sotto ancora tessuto connettivale e fibre muscolari libere a decorso trasversale e longitudinale.

In un secondo caso — un cistoma glandolare — dalle pareti cistiche, fatte di tessuto connettivo e fibre muscolari liscie, partivano setti connettivali, rivestiti di epitelio cilindrico e caliciforme a estremità libera, ricordanti villi intestinali.

Iu un terzo caso, tra i residui dell'ovaio policistico, osservai frammenti di tessuto somigliante a quello della parte corticale di una capsula surrenale.

In un quarto cistoma, le pareti di alcune cavità cistiche avevano struttura complessa per la presenza di tessuto mixomatoso, mixosarcomatoso ed epiteliale.

In tutti i casi osservai la presenza di fibre muscolari liscie; in quasi tutti la presenza di epitelio cilindrico o caliciforme mono e polistratificato.

La struttura complessa di questi tumori induce a pensare che essi non possano essere considerati quali semplici forme fibro-epiteliali, fatte di due tessuti che si sviluppano concordemente con note più o meno marcate di atipia, riproducendo un tipo glandolare adulto o maturo.

Sembra per ciò giusto che il *Ribbert*, sia per la struttura, sia per la istogenesi, abbia escluso i cistomi dalla categoria dei tumori fibro-epiteliali e li abbia posti tra i tumori misti.

La presenza degli epitelî cilindrici e caliciformi quasi costante in tutti i cistomi, la presenza di fibre muscolari liscie, la somiglianza di alcune pareti cistiche con la parete intestinale, fanno ritenere razionale la ipotesi che i cistomi, almeno prevalentemente, debbano la propria istogenesi a germi aberranti del foglietto intestinale.

Mi sembrò quindi interessante di cercare se alla somiglianza morfologica, corrispondesse una somiglianza fisiologica: se cioè il conte-

nuto dei cistomi possedesse le proprietà caratteristiche del secreto intestinale.

Per questo istituii ricerche sul potere digerente del liquido contenuto in tre cistomi: nel primo, le prove furono *dirette* e rivolte sull'albume d'uovo coagulato, sull'olio neutro e sulla salda d'amido, ma quel liquido cistico non mostrò azione proteolitica e steapsinica, solo una lievissima capacità amilolitica sì da determinare la formazione di destrine dall'amido.

Secondo le recenti nozioni sul potere fisiologico del succo enterico, questi risultati negativi non potevano infirmare l'ipotesi suesposta: occorreva che io ricercassi se quei liquidi avessero la proprietà di attivare l'azione del succo pancreatico sulle sostanze proteiche, ossia se contenessero un principio attivo simile all'enterocinasi del succo enterico.

Mi procurai il succo pancreatico puro mediante la fistola temporanea del dotto di *Wirsung* di grossi cani, e invece dell'albume d'uovo, mi servii, come sostanza proteica, della gelatina preparata secondo la formula del *Fermi*.

Nei due cistomi ghiandolari che io esaminai ebbi risultati positivi, perchè il loro contenuto fu in grado di attivare l'azione proteolitica del succo pancreatico puro.

Così mi sembra si possa conchiudere che se — come ho detto — i reperti istologici parlano in favore della struttura complessa di gran parte dei cistomi ovarici e li ricollegano a tutta la dottrina anatomopatologica ed istogenetica sui tumori misti del *Wilms*; vediamo schierarsi in favore anche le prove fisiologiche.

Nelle cisti dermoidi, predominano gli elementi derivati dal foglietto esterno e sono mantenute le attività fisiologiche di essi con la produzione di peli e di sostanza sebacea.

Nei cistomi ovarici prevalgono gli elementi derivati dall'endoderma, capaci pur loro di conservare le attribuzioni fisiologiche ereditate dalle cellule da cui provennero.

Queste proprietà fisiologiche, che le mie ricerche dimostrarono positive in due casi, rafforzano dunque i risultati istologici e permettono di includere i cistomi ovarici nella grande categoria dei tumori misti.

Mi riprometto di ripetere queste prove in altri casi, perchè soltanto dalla costanza di tali reperti potremo àvere la certezza.

VIGLIANI R. — Come si comportano le cellule di rivestimento delle sierose nel processo infiammatorio.

Brunn e *Mönckeberg* osservarono che durante il processo infiammatorio delle membrane sierose, le ciglia delle cellule epiteliali rapidamente si alterano e scompaiono; anzi il secondo di tali autori fa

coincidere il principio delle loro metamorfosi regressive colla precipitazione della fibrina. Io pure ebbi occasione di osservare come si comportano le ciglia delle cellule epiteliali nel corso di alcune esperienze fatte allo scopo di studiare il processo infiammatorio delle membrane sierose di origine asettica, mediante iniezioni nella pleura e nel peritoneo di conigli e cavie, di olio essenziale di trementina e di soluzione iodo-iodurata. Mi sono persuaso che le cellule epiteliali in gran parte abbandonano la membrana basale limitante. Alcune di esse degenerano e muoiono; le rimanenti proliferano, tendono ad occupare gli spazi vuoti ed a scaglionarsi lungo i margini dell' essudato fino a rivestirne quasi completamente la superficie.

Ho visto ancora che alle volte, dopo 3 giorni dacchè il processo infiammatorio è in corso, quando esiste già abbondante essudato fibrinoso, si possono notare delle cellule epiteliali con ciglia ben conservate; e dopo 5 giorni quando l'essudato incomincia ad essere sostituito da tessuto di granulazione, in grembo a questo nuovo tessuto si scorgono ancora elementi di aspetto epiteliale provvisti di ciglia.

Perciò mi pare di poter affermare che queste formazioni non sono tanto labili come credono alcuni autori, e che alle volte nel tessuto di granulazione si ha il vantaggio di poter distinguere con un criterio sicuro gli elementi epiteliali dalle cellule connettive giovani.

VIGLIANI A. — Come reagiscono i tessuti in presenza di corpi estranei irritanti iniettati per le vie sanguigne.

Fra le varie questioni che si presentano all' osservatore nello studio delle cellule giganti da corpi stranieri, sono ancora sub iudice quelle riguardanti la vera maniera di formazione e gli elementi da cui esse prendono origine. Così secondo alcuni sarebbero derivanti da una riunione di più cellule (*Lange, Weiss, Aufrecht, Tillmanns*), secondo altri da una sola cellula per proliferazione del nucleo (*Wirchow, Lowen, Herrenkold, Friedländer, Baumgarten, Lübimow, Flemming*). Fra gli autori citati poi vi sono disparità di vedute riguardo agli elementi che danno origine alle cellule giganti; e così come punto di partenza furono presi in considerazione i globuli bianchi, le cellule del tessuto di granulazione, gli endoteli dei vasi sanguigni, dei vasi linfatici, gli endoteli rivestenti le cavità sierose e gli epiteli.

Volendo fare qualche ricerca in proposito e dietro consiglio del mio maestro prof. *Salvioli*, ho iniettato per la vena giugulare in una serie di conigli dei piccoli corpi stranieri sospesi in soluzione fisiologica e che ho ottenuto in varî modi allo scopo di avere oltre all'azione del corpo estraneo anche quella di una sostanza fortemente irritante e che facesse sentire per lungo tempo la sua influenza nel tessuto, analo-

gamente a quanto può accadere in condizioni patologiche per effetto di veleni batterici. Perciò adoperai delle pallottoline di cera mescolata a piccole quantità di olio di croton e colorata con alcune goccie di Sudan III, granuli di sughero e di farina mescolati egualmente a cera e ad olio di croton.

All'esame microscopico delle sezioni ho osservato che si stabiliscono delle alterazioni istologiche le quali variano a seconda che la sostanza irritante si distribuisce più o meno uniformemente.

Nell'interno dei vasi sanguigni nelle prime 24 ore si nota un grande accumulo di leucociti polinucleati intorno al corpo straniero e fra essi delle cellule endoteliali sfaldate, di modo che il lume vasale viene completamente obliterato. Queste alterazioni si estendono per un certo tratto invadendo anche i prossimi rami collaterali. A questo stadio non sono ancora visibili figure cariocinetiche nelle diverse cellule del tessuto. Esse incominciano a mostrarsi dopo 2 o 3 giorni e soltanto negli elementi endoteliali, fra i quali si possono notare delle cellule giganti della grandezza di 20-25 μ con 8-10 nuclei vescicolosi, poco colorati, simili a quelli degli elementi circostanti. Le cellule connettive dell'intima non sono ancora in proliferazione. Dopo 4 o 5 giorni intorno ai corpi stranieri si notano delle cellule giganti più sviluppate, il cui protoplasma contiene inclusi dei granuli di cromatina; i loro nuclei non presentano mitosi, entrano invece in proliferazione le cellule connettive. Dopo 6, 7, 10 giorni la parete vasale nella sua parte muscolare ed elastica è spesso profondamente alterata e qualche volta anche interrotta. Il lume è quasi completamente zaffato da un tessuto di granulazione che si continua anche all'esterno del vaso. In questo tessuto intorno al corpo straniero esistono delle cellule giganti di grandezza varia (200 μ) con nuclei grandi, vescicolosi, scarsi di cromatina, disposti qua e là ad ammassi e con protoplasma che presenta alle volte dei grossi vacuoli. Alla periferia si osservano globuli bianchi, cellule epiteliali con nucleo in cariocinesi e cellule connettive giovani. Anche qui giova notare che le cellule giganti non presentano mitosi. Negli stadi ulteriori la parete vasale viene man mano sostituita da tessuto di granulazione.

Mentre nell'interno dei vasi sanguigni si stabiliscono le alterazioni sopra descritte, negli alveoli polmonari circostanti e per una zona abbastanza estesa nelle prime 24 ore si nota una forte desquamazione degli epiteli alveolari. Questi elementi sono bene conservati e tendono ad addossarsi coi loro margini; fra essi si trovano anche delle cellule giganti con un diametro di circa 20 μ, aventi 10 o 15 nuclei disposti in vario modo (tanto alla periferia che al centro), poco colorabili e del tutto simili a quelli delle cellule circostanti. Il protoplasma è finamente granuloso e presenta qualche inclusione di granuli di cromatina. A questo stadio non mi fu mai possibile di vedere delle figure cariocinetiche.

Dopo 2 o 3 giorni anche nelle cellule epiteliali incominciano le mitosi, ed allora le cellule giganti aumentano notevolmente di volume fino a sorpassare i 100 μ di diametro, presentano 50 o 60 nuclei ma senza alcuna mitosi.

Negli stadi ulteriori (10, 15, 26 giorni) queste cellule per continua apposizione degli elementi circostanti proliferati, ingrandiscono fino a superare i 200 μ, presentano nel protoplasma molti vacuoli e leucociti inclusi. Dopo 35 giorni si può notare che in vicinanza dei corpi estranei esistono delle cellule giganti con spiccati caratteri di vitalità.

Concludendo mi pare di poter affermare:

I. Che le cellule giganti nell'interno dei vasi sanguigni derivano dalle cellule endoteliali proliferate; all'incontro quelle che si formano negli alveoli polmonari derivano dagli epiteli alveolari prima ancor che in essi appariscano le mitosi.

II. Che queste cellule si formano per fusione di più elementi e non per divisione incompleta di una sola cellula.

III. Che l'ulteriore aumento in grandezza, in parte potrebbe esser fatto a spese anche delle cellule del tessuto di granulazione.

IV. Che in modo assoluto in esse non esistono divisioni nucleari nè dirette nè indirette.

V. Che sono elementi capaci di vivere a lungo.

MARCHETTI G. — Sull'origine del grasso negli infarti ischemici.

La comparsa del grasso negli infarti renali fu studiata sotto vario punto di vista da alcuni autori e i lavori più notevoli a questo riguardo sono quelli di *Israel*, *Carbone*, *Cesaris-Demel*, *Fiscler*, *Foà*, *Ribbert* e *Albrecht*.

Fra gli studiosi, quelli che si servirono degli infarti per chiarire la questione tanto controversa dell' origine del grasso, sono in generale propensi a credere che il grasso che si rinviene negli infarti del rene sia dovuto soltanto ad infiltrazione.

Considerando che l' infarto sperimentale del rene rappresenta per noi il mezzo migliore e più facile per provocare la comparsa di gocciole adipose in un modo bene determinato e costante là dove normalmente non esiste grasso, in queste mie ricerche ho ripetuto le esperienze di *Fiscler*, *Israel*, *Carbone* e *Cesaris-Demel*, altre aggiungendone di nuove, allo scopo di portare un contributo alla conoscenza dell'origine del grasso negli infarti; oltre che sul rene del coniglio ho eseguito esperimenti anche nella milza e di tutti riferisco ora brevemente.

Rene. — *I^a serie.* — Legatura di un ramo dell'arteria emulgente. — Si esamina l'infarto dopo 6-12 ore, 1-2-4-6-8-30 giorni. Subito dopo le prime ore compaiono minutissime gocciole adipose negli epiteli dei

canalicoli che stanno immediatamente sotto alla capsula, comprendendo anche tubuli vicini oltre i limiti dell' infarto. — Dopo un giorno il grasso compare nella zona d'infiltrazione parvicellulare intertubulare, che chiameremo limitante esterna. Fra questa e la linea di grasso subcapsulare esiste una zona ove non si rinviene adipe nè libero nè endocellulare. Un po' più tardi appare il grasso nella zona d' infiltrazione che limita l' infarto verso l' interno dell' organo: zona limitante interna. Qui come nella zona esterna esso è soltanto interstiziale e le goccie sono libere o contenute nei leucociti e nelle frequenti cellule granulose. Merita di essere specialmente osservato il modo di comportarsi del grasso intorno ai vasi sanguigni compresi nell' infarto. Quando si leghi un ramo di qualche importanza e perciò la zona d' ischemia sia molto estesa — i vasi che sono verso il centro di essa non presentano alcuna particolarità — quelli invece che sono situati vicino alla zona limitante interna sono tutti circondati da un manicotto di grasso che si trova cioè prima negli epiteli dei tubuli che stanno a ridosso dell' avventizia, poi più discosto da essa negli spazi intertubulari. Si noti che sono questi i soli epiteli compresi nell' infarto che contengano grasso oltre a quelli subcapsulari già ricordati. Io credo che si ripeta attorno ai vasi quel fenomeno che avviene nella parte corticale dell' infarto. Per quanto riguarda il rapporto fra l' età dell' infarto e la quantità del grasso, si rileva che essa aumenta fino a circa l' ottavo giorno costantemente nei luoghi indicati e poi avviene una diminuzione fino alla quasi totale scomparsa di esso.

II^a serie. — Legatura dell'arteria emulgente. — Queste esperienze ho fatte per vedere se persistevano gli stessi fatti specialmente riguardo ai vasi.

Sono venuto alla conclusione che non esiste alcuna differenza di risultato fra la prima serie, — per quanto riguarda il grasso; — si ha, cioè, la linea subcapsulare e la limitante esterna che circondano tutto il rene — la zona limitante interna manca naturalmente e in compenso si rinviene grasso nelle parti del rene che sono in rapporto colla pelvi. Risalendo dalla pelvi per un certo tratto, lungo qualche vaso sanguigno si osserva il solito manicotto di grasso perivasale.

III^a serie. — Legatura di un ramo o di tutto l' arto emulgente seguìto da scapsulamento del rene. — Esperienze fatte per stabilire quale parte si possa attribuire alla circolazione capsulare nella formazione del grasso. Com' è noto, dopo l' asportazione della capsula si forma attorno al rene una nuova capsula fibrosa più spessa; analogamente per quanto ci riguarda, si ha comparsa del grasso nei soliti luoghi ed in quantità presso a poco eguale. Per completare le ricerche a questo riguardo asportai un pezzo di parenchima renale dopo la legatura dell' a. emulgente. Dopo 4 giorni sulla superficie di taglio si trova una capsula fibrosa neoformata e sotto di essa la solita linea di epiteli renali contenenti grasso.

IV^a serie. — In una quarta serie di esperienze, l'Autore ha praticato la legatura di un ramo o di tutta l'arteria emulgente come nel caso precedente, e per di più ha praticato ferite superficiali e profonde interessanti la zona di ischemia. — All'esame istologico si osserva che quando una ferita corrisponde a sottoposti vasi del parenchima — intorno ad essi si forma il solito manicotto di adipe descritto nella I^a serie, e fra i vasi e il punto ferito esiste una striscia tutta disseminata di grasso libero o contenuto in cellule granulose.

V^a serie. — Secondo qualche autore (*Gavazzi*), il deposito di grasso nel protoplasma cellulare sarebbe preceduto e favorito da alterazioni protoplasmatiche; perciò allo scopo di produrre queste alterazioni negli epiteli renali prima di provocare l'infarto facevo l'iniezione endovenosa di sublimato corrosivo in quella dose indicata da *Sisto*, come atta a provocare soltanto un principio di alterazione cellulare. L'infarto fatto dopo 48 o 72 ore dall'avvelenamento presentava nelle linee generali il solito risultato per quanto riguarda il grasso.

Nel parenchima renale circostante e nella zona ischemica esistono benissimo alterazioni degli epiteli specialmente dei tubuli retti, ma nell'interno dell'infarto essi non si fanno sede di maggior quantità di grasso come si poteva supporre.

Milza. — Un altro organo nel quale si può facilmente provocare l'infarto è la milza, e sebbene, per la sua struttura meno caratteristica di quella del rene, fosse difficile stabilire una certa costanza nella topografia del grasso, pure qualche risultato sono riuscito ad ottenere che si accorda con quelli del rene.

Colla legatura di due o tre rami dell'arteria splenica si provoca l'infarto anemico: la comparsa delle prime gocciole adipose si fa alquanto più tardi che nel rene, per modo che è bene togliere l'organo soltanto dopo 5 o 6 giorni.

Allora si osserva il grasso così disposto: fra la parte sana e la zona ischemica si è formata una linea di infiltrazione parvicellulare, nella quale si trovano numerose gocciole di grasso e frequenti cellule granulose cariche di adipe. Questa linea corrisponde alla zona limitante interna del rene. Nella parte dell'organo colpita dall'infarto il grasso si rinviene soltanto alla periferia e precisamente nelle cellule della capsula e nei sepimenti che da essa si internano nella polpa splenica. Questi fatti si ripetono costantemente in tutti gli infarti della milza.

CAGNETTO G. — Di una varietà di tubercolosi zoogleica e dei suoi rapporti con la cosidetta pseudomorva.

L'O. riferisce i risultati di alcune ricerche batteriologiche eseguite sui visceri di numerose cavie morte di un'infezione pseudotubercolare, che a partire dal giugno u. s. andò serpeggiando nell'allevamento del-

l' Istituto Patologico di Padova fino al principio di quest' anno. Le cavie erano state acquistate in parecchie riprese dai fornitori della campagna circostante e convivevano nello stesso riparto con dei conigli, i quali si dimostrarono però spontaneamente immuni all' infezione durante tutto il tempo in cui essa continuò a seminare la morte tra le cavie. L'O. fin dapprincipio delle sue ricerche credette dover attribuire a codesta constatazione della incolumità dei conigli un certo valore per un' eventuale separazione della malattia da lui studiata della tubercolosi zoogleica tipica dei roditori, quantunque tra le due forme corressero stretti rapporti di analogia nei riguardi anatomo-patologici. Infatti il reperto necroscopico delle cavie infette non era molto diverso da quello della tubercolosi zoogleica tipica: si scorgevano, cioè, noduli multipli, grigio-giallicci, di varia grandezza nel fegato, nella milza, tra le pagine del mesentere, più di rado nei polmoni e nei reni. Il contenuto, però, dei nodi di media grandezza e dei maggiori, lungi dall' essere caseoso-compatto, com' è di solito nella tubercolosi zoogleica, era molle, siero-purulento piuttosto che fibrino-purulento, filante, di color latteo. I gangli del mesentere si presentavano di regola più gravemente compromessi e quasi sempre trasformati in voluminose raccolte purulente cistiche.

L'ulteriore studio batteriologico mise in luce trattarsi sicuramente di un' infezione sperimentalmente trasmissibile da cavia a cavia mediante l' innesto del contenuto dei nodi caratteristici e sostenuta da un batterio polimorfo, distribuito nei tessuti a cumuli come l' agente specifico della tubercolosi zoogleica, facilmente coltivabile in tutti i mezzi, fortemente patogeno pel piccione ed innocuo, o quasi, al coniglio ed al gatto, pur usando, per l' infezione, di abbondanti quantità di essudato o di coltura fresca. Tale batterio si scostava dall' agente della tubercolosi zoogleica tipica dei roditori oltre che per alcuni caratteri colturali, quali la facoltà di provocare una lenta coagulazione del latte, l' inettitudine alla formazione di cristalli nelle colture d'agar e di gelatina anche se vecchie e lo stretto aerobismo, eziandio per certe proprietà biologiche. L'O. ha già ricordato lo speciale comportamento del virus di fronte al piccione e al coniglio (sui quali lo streptobacillo della tubercolosi zoogleica esercita un' azione precisamente opposta) ed ora si richiama ad un' altra proprietà di notevole interesse: l' attitudine, cioè, del virus a provocare l'orchio-vaginalite nella cavia maschio per innesto endoperitoneale.

Il sacco vaginale, com' è noto, comunica nella cavia ampiamente con la cavità del peritoneo, tantochè i testicoli possono liberamente portarsi dalla sacca scrotale nel cavo dell' addome con tutta facilità: una tale conformazione anatomica parrebbe costituire, per la cavia, un momento predisponente all' insorgenza della vaginalite in tutti i casi di peritonite diffusa. All' opposto la pratica dimostra che, mentre nume-

rosi sono i virus capaci a determinare nella cavia, una peritonite diffusa, assolutamente pochi son quelli che provocano peritonite e vaginalite insieme: il che significa che i semplici rapporti anatomici non bastano a dar ragione di questa incostante associazione patologica. L'O. ricorda come a capo della serie dei microorganismi provocatori di peritonite e vagino-orchite sia da porsi il bacillo della morva e in sottordine un piccolo gruppo di microparassiti acquisiti alla scienza col nome di « pseudomorvosi ». L'O. fa un sommario esame comparativo tra il batterio da lui isolato da un lato ed il bacillo della morva e i batteri pseudomorvosi dall' altra e viene alla conclusione, che si tratta nel suo caso di un virus non identificabile nè con la morva genuina, nè con alcuno dei virus pseudomorvosi. Secondo l'O. l' infezione da lui studiata è una forma di pseudotubercolosi bacillare che ha più punti di contatto con la tubercolosi zoogleica, di cui va considerata come una varietà: essa può servire di legame tra la tubercolosi zoogleica tipica dei roditori e la cosidetta pseudomorva.

VASELLI G. — Tubercolosi in un piccione operato di asportazioni parziali di cervello.

In due piccioni bianchi, domestici, di una serie di essi adoperata per asportazioni parziali di cervello, nel prosencefalo e metancefalo allo scopo di fare alcune ricerche sulle modificazioni trofiche che si verificavano nella cute e in altri organi, il prof. *Campana* ha visto svilupparsi un' invasione di tubercolosis aviaria, molto avanzata.

Nel primo caso, morto l' animale dopo 27 giorni dall' asportazione, quando era già avvenuta la cicatrizzazione provvisoria dell' osso sul quale si era praticata l'operazione, si rinvenne un ganglio linfatico prerachidiano toracico, tumido e coi manifesti segni della caseosi tubercolare.

Essendo venuto a morte dopo 40 giorni un altro piccione operato tenuto in compagnia di quello morto precedentemente si rinvenne in questo secondo un grosso gruppo di gangli linfatici prerachidiani, tumido e caseificato, del volume tutt' insieme di un piccolo uovo di gallina. La ricerca microscopica constatò la presenza di enormi quantità di bacilli tubercolari in detti gangli.

Oltre in detti organi, questa invasione si trovò con tutti i dati caratteristici delle localizzazioni tubercolari, nell' ingluvia, nel fegato, nella milza, nel cuore.

Nel cervello e nella cute non sono state trovate localizzazioni.

Questo fatto illustra negativamente quanto forse poteva aspettarsi positivo.

La cute di questo piccione alterata in sè e nelle proprie appendici, per alterazioni sperimentali del sistema nervoso, non è stato ter-

reno più proprizio degli organi interni agli effetti della tubercolosi, come terreno facile di diffusione del bacillo tubercolare.

In ultimo devesi registrare la localizzazione cardiaca, che secondo gli studi del *Nocart* e del *Maffucci* sulla tubercolosis aviaria è rarissima.

D'ARRIGO G. — Sulle alterazioni del timo nella tubercolosi della infanzia.

L'A. ha istituito delle ricerche istologiche e batterioscopiche sul timo dei bambini sino a 7 anni di età morti di tubercolosi nella Clinica Pediatrica della R. Università e sezionati nell'Istituto di Anatomia Patologica in questi ultimi 10 anni.

In rapporto alle forme di tubercolosi ha avuto l'opportunità di studiare il timo: 1°. Nella tubercolosi congenita (tubercolo solitario del cervelletto, del ponte di Varolio, dei peduncoli cerebrali, dei lobi frontali, ecc.) seguita o no da meningite tubercolare o da tubercolosi generalizzata; 2°. Nella scrofolosi primaria delle glandole cervicali e mediastiniche alla quale è seguita tubercolosi pulmonare o meningite tubercolare o tubercolosi generalizzata o tubercolosi miliare acuta; 3°. Nella scrofolosi delle glandole mesenteriche con o senza lesione dell'intestino; nelle forme primitive di tubercolosi intestinale accompagnate o no da tubercolosi del peritoneo del fegato e della milza, seguite o no da tubercolosi pulmonare.

Nel lavoro completo che sarà pubblicato prossimamente, verranno descritte in modo dettagliato le alterazioni riscontrate nel timo in ogni singolo caso. Per ora, riassumendo brevemente i risultati delle osservazioni fatte, l'A. può annunziare che:

1°. Nelle forme congenite di tubercolosi con localizzazioni cerebrali, in rapporto all'atrofia ed all'anemia generale dei bambini, il timo si mostra atrofico, i lobuli timici, ancora riconoscibili per la loro struttura, sono assai scarsi e si trovano sparsi in un connettivo abbondante e mixomatoso. Nella sostanza corticale dei follicoli è aumentato il reticolo connettivale, e tra i comuni elementi linfoidi si trovano grossi linfociti mononucleari a granulazioni basofile e rare cellule eosinofile. Nella sostanza midollare è anche notevole l'aumento della trama connettivale; di più si osservano, nelle forme di tubercolosi generalizzata, dei tubercoli in fase prolifera con pochi bacilli di *Koch* e, come fatto costante, nei pezzi fissati con liquido di *Hermann* o di *Pianese* si riscontra degenerazione adiposa degli elementi centrali dei corpuscoli di *Hassal,* nonchè qualche conato di mitosi con conseguenti figure cariocinetiche atipiche nelle cellule a stratificazione concentrica dei corpuscoli stessi.

2°. Nella scrofolosi delle glandole cervicali e mediastiniche, quando la lesione non ha ancora dato luogo a tubercolosi polmonare

o pleurica o a tubercolosi generalizzata, il timo si presenta sempre ipertrofico ed iperemico. Nella sostanza corticale dei follicoli è notevole l' infiltramento linfoide con prevalenza dei leucociti mononucleari piccoli e dei polinucleari. Il letto vasale è aumentato e i capillari sono fortemente dilatati e ripieni di sangue. Nella sostanza midollare abbonda il reticolo adenoide e si osservano molte grosse cellule analoghe ai myeloplassi. I corpuscoli di *Hassal* sono ingranditi, gli elementi epiteliali periferici mostrano attive fasi cariocinetiche e in qualche cellula centrale si notano dei blocchi omogenei nel protoplasma che si colorano intensamente con la fuxina. I tramezzi connettivali che separano i lobi e specialmente le gittate che da essi proemanano nella sostanza follicolare sono in una fase di incipiente proliferazione, con marcato carattere embrionale degli elementi connettivali che li costituiscono.

Lesioni presso che identiche si riscontrano nel timo in casi di scrofolosi mesenterica e retroperitoneale.

3°. In tutte le forme di tubercolosi croniche od anche sub-acute del polmone e nelle forme generalizzate di tubercolosi che assumono carattere miliare acuto negli ultimi stadii, il timo mostra intensa sclerosi dello stroma connettivale, atrofia dei lobuli con infiltramento e degenerazione adiposa degli elementi follicolari, degenerazione adiposa e cistica dei corpuscoli di *Hassal* ed in qualche caso infiltramento tubercolare nella trama connettivale e nella sostanza propria del timo con formazione di tubercoli in fase giovane ed in fase caseosa, ricchi di bacilli di *Koch*. I bacilli presentano in questi casi un marcato polimorfismo con prevalenza delle forme granulari sparse o aggruppate e con forme gemmanti.

Nei tubercoli del timo, come l' A. ha già osservato in quelli delle glandole linfatiche scrofolose, sono piuttosto rare le cellule giganti tipiche. Al centro dei tubercoli giovani si trovano per lo più dei gruppi di cellule epitelioidi con uno o due nuclei, mentre è abbondantissima la zona linfo-granulomatosa.

In conclusione il timo mostra nella infezione tubercolare, come in altre infezioni (*Roger*, *Ghika*, *Bracci*), alterazioni notevoli ed interessanti, fra le quali la lesione che ha la maggiore importanza per la sua frequenza è l' atrofia del tessuto glandulare, la degenerazione dei corpuscoli di *Hassal* e la sclerosi dello stroma connettivale.

Nelle forme congenite ed in quelle generalizzate di tubercolosi questo reperto è costante, con la differenza che nelle tubercolosi congenite all' atrofia dei lobuli timici si accompagna la proliferazione del connnettivo interfollicolare e la metamorfosi mucosa della trama connettivale interlobulare, forse perchè questi casi capitano al tavolo anatomico prima che la malattia si diffonda nell' organismo e che subentri nel timo la fase sclerotica del connettivo, l' atrofia più marcata e la degenerazione dei lobuli.

Appare strano il riscontro dell' atrofia e della sclerosi timica nelle forme subacute generalizzate di tubercolosi e nelle forme miliari acute in soggetti nei quali la glandola si trova in periodo di evoluzione o di stato, e la relativa brevità nel decorso della malattia non ci darebbe sufficiente spiegazione delle alterazioni regressive del timo. In questi casi, come giustamente osserva il *Bracci*, la causa deve forse ricercarsi in speciali condizioni ereditarie, e cioè in una eredo-tubercolosi già esistente nel feto o nel bambino appena nato e che poi si è ulteriormente sviluppata e diffusa in modo più o meno rapido.

Degno di nota è poi il fatto che nelle scrofolosi glandulari in genere il timo, almeno fino a che la lesione si mantiene limitata alle glandole linfatiche, lascia scorgere chiari segni di ipertrofia, d' iperplasia e d' iperemia. Questo reperto avvalorerebbe l' ipotesi, non ancora esaurientemente dimostrata, della funzione ematopoietica del timo e l' altra ancora più probabile sull' importanza di questo organo linfoide come valido elemento di difesa per l' organismo nelle malattie della prima infanzia.

MARCHIAFAVA E. — Sopra alcune successioni della ulcera semplice del duodeno.

Ricorderò tre di queste successioni della ulcera semplice del duodeno: cioè, gli *aneurismi da erosione* sul fondo delle ulcere, i *diverticoli* e le *alterazioni dei condotti biliari*.

1. Gli *aneurismi da erosione* sul fondo delle ulcere semplici del duodeno come in quelle dello stomaco non sono tanto rari. Io ne ho veduti alcuni casi: l' ultimo fu osservato recentemente nella ulcera semplice del duodeno in un vecchio di 82 anni, il quale presentava i sintomi caratteristici della malattia e morì dopo un' abbondante enterorragia provocata dalla rottura del piccolo aneurisma [1].

2. Di *diverticoli procedenti dalla ulcera semplice del duodeno* ho veduto un solo caso. Questo si verificò in un ingegnere di 52 anni, che da 12 anni soffriva dei sintomi dell' ulcera, con decorso intermittente. La morte avvenne per un ascesso sottodiaframmatico. All' autopsia si ritrovò un' ulcera semplice antica nella parete posteriore della prima porzione del duodeno; dal fondo della ulcera originava un *diverticolo imbutiforme decorrente per sette centimetri lungo la piccola curvatura dello stomaco*. Questo diverticolo presentava nella sua estremità una perforazione comunicante con un ascesso saccato limitato in alto dal diaframma a destra del fegato e a sinistra dallo stomaco aderente al bordo costale [2].

---

[1] Questo caso fu illustrato dal Dott. *Ugolini* nella seduta della Società Lancisiana del 27 dicembre 1903.

[2] Questo caso fu illustrato nella stessa seduta della Società Lancisiana.

3. Sopra le *alterazioni dei condotti biliari* nella ulcera semplice del duodeno si conosce soltanto la compressione del coledoco, onde, per la itterizia, viene molta luce alla diagnosi differenziale fra l'ulcera dello stomaco e quella del duodeno. Ora io ho avuto l'occasione di osservare un' alterazione dei condotti biliari provocata dalla ulcera semplice del duodeno, della quale non trovo fatto cenno nella letteratura dell'argomento.

C. E. di anni 47, parrucchiere, non bevitore, non sifilitico, forte fumatore. Nel 1903 presentò i sintomi di un' ulcera semplice, che si ritenne avesse sede nello stomaco. Fu curato bene e migliorò notevolmente. Sullo scorcio del 1904 cominciò a soffrire nuovamente di dolori nella regione ipocondriaca destra dopo i pasti principali, e sulla fine di gennaio, corrente anno, divenne itterico con feci scolorate. Dopo tre settimane scomparve l' itterizia e i dolori diminuirono. Sulla fine di marzo ritornarono i dolori nell' ipocondrio destro e più violenti, ritornò l' itterizia con feci acoliche, sopravvenne una febbre prima continua poi intermittente con brividi, il fegato si tumefece e divenne dolentissimo, quindi insorse una sindrome peritonitica e l' infermo morì nel collasso il 4 aprile.

L' autopsia fu molto laboriosa per la diffusa peritonite settica con abbondantissimo essudato fetido, che aveva fatte aderenti le anse dell' intestino tutto.

Riassumo le cose più importanti.

Peritonite fibrino-purulenta diffusa. Retrazione dell' *omentum minus*, onde il ravvicinamento del piloro e della prima parte del duodeno all' ilo del fegato.

La cistifellea non sporgente, ma nascosta completamente dietro il fegato, rimpicciolita, retratta con la sierosa ispessita.

Il fegato notevolmente ingrandito, itterico, presenta alla superficie numerosi focolai di suppurazione, uno dei quali ulcerato in più punti, aveva dato luogo alla peritonite diffusa.

Lo stomaco dilatato con ipertrofia della muscolare digradante dal piloro al cardias.

Nel duodeno, appena sorpassato il piloro, si nota un'ulcera semplice cronica, con il fondo sclerotico, lunga mm. 18, larga 10, profonda 11. Tre centimetri al disotto del margine inferiore dell'ulcera si vede la papilla di *Vater;* da questa al margine inferiore dell' ulcera notasi un sollevamento alquanto fusiforme, che ricorda l'aspetto di una sanguisuga piena, premendo il quale esce dalla papilla un pus denso, cremoso, verdastro. Introdotto uno specillo nell'apertura del coledoco, nella papilla di *Vater*, esso penetra nella parte inferiore della ulcerazione. Nella parte superiore laterale di questa si ritrova un' apertura irregolare, la quale immette nella parte alta del condotto coledoco; questa, il condotto cistico, l'epatico e le sue diramazioni sono dilatati

e contengono bile concreta e secreto purulento con arenula biliare. Nell'interno del fegato prosegue l'angiocolite, onde gli ascessi multipli di origine biliare.

È evidente adunque che in questo caso l'ulcera duodenale continuando ad estendersi nei tessuti retrostanti determinò una periduodenite con retrazione dell'*omentum minus*, e quindi, si ebbe la compressione del condotto coledoco: in seguito l'ulcerazione invase una parte del coledoco a tutto spessore, producendo, si potrebbe dire, una resezione dello stesso, onde la divisione del coledoco in una parte inferiore con due orifizi, uno normale nella papilla, l'altro nell'ulcera, e in una parte superiore sboccante nella ulcera, e dalla quale usciva la bile. Da ultimo sopravvenne la infezione delle vie biliari, seguita dagli ascessi del fegato; dalla perforazione di uno di questi si ebbe la peritonite diffusa.

Il reperto anatomo-patologico spiega completamente le varie fasi dell'andamento clinico della malattia: prima i sintomi dell'ulcera semplice seguiti per la cura adatta da un'apparente guarigione. Quando la ulcera riprese il suo cammino distruttore si ebbe la itterizia per la compressione del condotto coledoco. Avvenuta la ulcerazione totale di una parte di questo condotto, scomparve la itterizia perchè la bile aveva libera uscita dal tratto superiore del coledoco. Sopraggiunta la infezione delle vie biliari ritornò la itterizia, alla quale si accompagnarono la febbre e gli altri sintomi procedenti dalla infezione; e quando, poco dopo, uno degli ascessi si ulcerò si dichiarò la sindrome peritonitica.

DIONISI A. — Su alcune speciali alterazioni in un fegato sifilitico.

Il compito che mi sono prefisso è di richiamare l'attenzione su alcune speciali formazioni ialine cristalloidi, da me rinvenute in un fegato sifilitico.

Tali formazioni hanno i caratteri seguenti:

1° Hanno affinità per i colori acidi, fucsina acida, acido picrico ed eosina. Colla miscela di *Pappenheim* si colorano in azzurro, con l'ematossilina ferrica di *Heidenheim* si colorano in nero.

2° Possono essere intracellulari ed extracellulari.

Le prime sono state da me rinvenute tanto nelle cellule epatiche, come negli elementi di connettivo. Nel primo caso si trovano nelle travate o residui di travate di cellule epatiche dissociate dalla formazione gommosa, fortemente pigmentate dalla bile, che dimostrano alterazioni degenerative del nucleo fino alla scomparsa.

Le seconde sono accumulate alla periferia di gomme in via di degenerazione o alla periferia di lobuli epatici necrotici. Gli elementi connettivali che le contengono sono anch' essi sovraccarichi di pigmenti biliari e con notevoli alterazioni nucleari.

3° Le forme extracellulari si rinvengono specialmente tra gli elementi dei focolai gommosi e negli spazi del connettivo, e in alcuni casi si veggono originare da travate di cellule epatiche.

4° Tanto le forme intracellulari che extracellulari hanno grandezza e forma variatissima: si osservano tra esse molte forme prismatiche esagonali.

Quanto al significato di tali formazioni cristalloidi, che hanno molta analogia coi cristalli di *Reinke* delle cellule interstiziali del testicolo normale, e colle forme cristalloidi rinvenute nelle plasmacellule del rinoscleroma, mi pare che sia sostenibile il concetto ch' esse rappresentino una delle forme di degenerazione ialina delle cellule epatiche e degli elementi connettivali, analoga a quella che si verifica negli elementi propri di alcuni granulomi, e che perciò possano essere comprese nel gruppo dei corpi ialini cristalloidi, che finora non furono da altri descritti nei fegati sifilitici.

DIONISI A. — Sulla persistenza del diplococco di Fränkel nel sangue del cane. (Contributo alla biologia del diplococco di Fränckel negli animali naturalmente resistenti).

Nella 2ª riunione della Società di patologia esposi alcune mie osservazioni sull' induramento polmonare consecutivo alla polmonite fibrinosa, e sostenni l' ipotesi che come momenti patogenetici di questo esito, non frequente della polmonite, potessero essere prese in considerazione la persistenza della infezione diplococcica e la insufficienza di reazione del midollo delle ossa.

Il concetto della persistenza della infezione diplococcica, già supposta da *Marchiafava* e *Guarnieri*, era sostenibile con prove cliniche, come la febbre che accompagna questo esito della polmonite, e con fatti anatomici, come la polmonite desquamativa che si associa costantemente all' induramento.

L' ipotesi della efficacia della reazione midollare per la guarigione della polmonite, tanto come sorgente di corpi batteriolitici, che di elementi morfologici, i quali hanno tanta parte nel dissolvere l' essudato fibrinoso, aveva incontrato e seguita a godere del favore di molti autori. Quindi a me era parso ragionevole supporre che l' insufficienza di reazione midollare tanto chimica, che morfologica potesse costituire un altro elemento patogenetico dell' esito in induramento.

I dati di fatto che mi facevano sospettare l' insufficienza di reazione del midollo delle ossa erano specialmente il verificarsi di questo esito in individui deperiti per pregresse infezioni, in nefritici, in cardiopatici, e l' associazione frequente a questo esito di pleurite essudativa, siero fibrinosa o purulenta, di ascesso e gangrena polmonare ecc., i quali processi impegnano di per sè le forze di reazione dell' organi-

smo e quindi possono ostacolare la guarigione della localizzazione polmonare dell' infezione.

Volendo occuparmi del problema della riproduzione sperimentale dell' induramento polmonare, credetti opportuno, avendo deciso di utilizzare per queste esperienze i cani, animali, com' è noto, poco ricettivi per l' infezione diplococcica e che perciò mi sembravano più adatti al mio compito, di studiare come ricerca preliminare se, e quanto persistesse nel sangue di questo animale il diplococco, introdotto per le vene, e se e come si modificasse la virulenza pel coniglio.

Le mie esperienze sono state praticate sempre con lo stesso metodo su cani e conigli, e si possono riunire nei seguenti gruppi:

1° Cercai di ottenere una coltura di diplococco virulenta pel cane, e raggiunsi questo scopo con colture di diplococco in sangue di coniglio dopo una serie di passaggi in vari conigli.

2° Riprodotte in un cane, con l' iniezione endo-venosa di diplococco, lesioni localizzate ai polmoni e trovato il diplococco nel sangue del medesimo, estratto per salasso dalla carotide e tenuto nel termostato a 37° per 24 ore, inoculai un altro cane con questa coltura, dopo averla lasciata all' oscuro a 0° per 5 giorni, con lo scopo di ottenere un' attenuazione della stessa pel cane. Determinai contemporaneamente la sua virulenza pel coniglio. Il cane sopravvisse alla inoculazione.

3° Constatato nel sangue di questo, estratto con salassi ripetuti dalle carotidi, lo sviluppo del diplococco, e saggiatane la virulenza nei conigli, inoculai altri cani nelle vene: li sottoposi in seguito a salasso dalle due carotidi, a distanza varia di tempo, per stabilire se nel loro sangue si contenessero diplococchi, capaci di sviluppo e che conservassero la virulenza pel coniglio.

4° Ripetei le stesse esperienze in altri cani, inoculati con colture di diplococco in sangue di coniglio, che non si dimostrarono fin dalla prima inoculazione virulenti pel cane.

Il risultato delle mie ricerche mi autorizza a trarre la seguente conclusione.

Il diplococco persiste per un lungo periodo di tempo nel sangue del cane, fino a più di un mese dall' inoculazione, conservando un notevole grado di virulenza pel coniglio.

A me pare che questo risultato non sia privo d' interesse perchè autorizza a ritenere che negli animali naturalmente resistenti, la lisi dei diplococchi si verifica lentamente in maniera analoga a quanto è stato già notato negli uomini, clinicamente guariti dalla polmonite, e negli animali resi artificialmente immuni.

I primi a richiamare l' attenzione su questa nuova e importante proprietà del diplococco furono *Tizzoni* e *Panichi* che recentemente dimostrarono nel sangue di individui, che avevano sofferto di polmonite senza complicanze, e che dopo la crisi avevano sempre goduta buona

salute, la presenza del diplococco di *Fränkel* da 1 a 15 mesi dopo avvenuta la scomparsa completa dei sintomi morbosi. Gli stessi autori constatarono pure che il diplococco che persisteva nel sangue, senza produrre effetti dannosi rilevabili, era capace di riprodurre la setticemia, per quanto con lento decorso, nei conigli.

Questo risultato s' accorda pure con quanto gli osservatori suddetti avevano già stabilito per l' immunità completa o incompleta, da essi artificialmente conferita, con siero omogeneo o eterogeneo ai conigli, nei quali la scomparsa dalla circolazione dei germi iniettati si opera molto lentamente, tanto che la loro presenza è dimostrabile nel sangue dopo 131 giorni dalla inoculazione. Era stato pure notato che in altri animali, come la pecora e l' asino, la scomparsa accade molto sollecitamente con le successive inoculazioni di rinforzo.

Con queste mie esperienze che mettono in evidenza la persistenza del diplococco in animali naturalmente resistenti alla sua azione patogena, il concetto della lenta batteriolisi nella infezione diplococcica mi pare con maggior fondamento stabilita.

ERRATA-CORRIGE

A pag. 636, riga 11, *invece di:*

BANTI G. — Contro l' esistenza della splenomegalia con cirrosi epatica. (Malattia del *Banti*).

Come tipo nosografico distinto sono stati ecc.

si legga:

BANTI G. — La splenomegalia con cirrosi epatica.

Contro l'esistenza della splenomegalia con cirrosi epatica (Malattia del *Banti*), come tipo nosografico distinto, sono stati ecc.

INDICE

Seduta antimeridiana del 26 Aprile ..... Pag. 567

Cesaris Demel A. — Osservazioni sul sangue 568
Pepere A. — Sulla degenerazione policistica del polmone 570
Soti Emilio. — Sulle formazioni pseudovalvolari dell' endocardio parietale ventricolare 574
Tiberti N. — Sull' attività secretoria della ghiandola tiroide in alcune condizioni morbose 578
Tiberti N. — Sul trasporto della tossina tetanica ai centri nervosi per la via dei nervi 581
Franchetti e *Menini.* — Le alterazioni delle ghiandole salivari in alcune malattie infettive 584

Seduta antimeridiana del 27 aprile 587

Ceni C. — Di alcuni caratteri biologici dei penicilli in rapporto colle stagioni e col ciclo annuale della pellagra 587
De Bonis V. — Ricerche sulla secrezione di urine ipotoniche in reni normali ed alterati 592
Guerrini G. — Sulla funzione dei muscoli degenerati 594
Foà P. — Dell' azione di alcuni sieri cito-tossici sugli organi ematopoietici 594
Pepere A. — Il nucleinato di sodio *a* nella pratica batteriologica 597
Pepere A. — Eclampsia gravidica e insufficienza paratiroidea 600
Cesaris Demel A. — Sul morbo di Recklinghausen 603
Cesaris Demel A. — Alcune osservazioni sulle piastrine del sangue 606
Pusateri S. — Un caso di linfosarcoma primitivo della tonsilla palatina sinistra in rapporto alla cura coi raggi X 607
Pusateri S. — Contributo allo studio delle ferite penetranti nella cavità nasale del cane 608

Seduta pomeridiana del 27 aprile ..... Pag. 609

Morpurgo B. — Studio sull' inizio del processo rachitico nei ratti albini 609
Donati A. — Sulla resistenza al carbonchio dei tessuti di animali sensibili a questa infezione 611
Donati A. — Sugli anticorpi e sulle agglutinine del bacillo del carbonchio e di alcuni simili-carbonchio 613
Giani R. — Sulla possibilità di determinare sperimentalmente la nefrite tubercolare ascendente 614
Giani R. — Contributo sperimentale alla genesi della « cistite cistica » .. 617
Giani R. — Sulla questione della resistenza delle granulazioni al carbonchio 619
Bizzozzero E. — Osservazioni intorno alle forme mieliniche post-mortali 621
Bizzozzero E. — Figure mitotiche nei tessuti conservati asetticamente alla temperatura del corpo 622
Bossi P. — Sulla possibilità di creare nuove superfici articolari 622
Sisto P. — Sui processi infiammatori delle membrane sinoviali 625
Lambroso U. — Sulla funzione del pancreas nell' assorbimento delle sostanze alimentari 626
Vanzetti e *Parodi.* — Encefaliti sperimentali in rapporto all' origine delle plasmacellule 629
Parodi U. — Di un tumore paraipofisario 631
Motta Coco A. — Osservazioni culturali sul bacillo della morva 633

Seduta antimeridiana del 28 aprile 636

Banti G. — La splenomegalia con cirrosi epatica 636
Di Vestea A. — Di alcune proprietà biologiche dei filtrati rabici 640
Ravenna E. — Sull' aortite sifilitica 645
Ravenna E. — Sul comportamento del virus morvoso nel tubo gastro-enterico 647
De Filippi F. — Il potere glicogenetico del sistema muscolare nei cani operati di fistola d' Eck alla Pawlow 648

Seduta pomeridiana del 28 aprile 650

Bonome A. — Sulle variazioni del contenuto di agglutinine e di precipitine del sangue durante l' infezione morvosa 650
Segale M. — Il ricambio di un cane sopravvissuto alla estirpazione delle due surrenali 652
Torri. — Intorno alle lesioni pseudo-ateromatose in seguito ad iniezioni di adrenalina 655

Donaggio A. — Cenni sul reticolo fibrillare endocellulare nelle condizioni normali e in alcune condizioni patologiche..... Pag. 658
Centanni E. — Studi di iscometria sul sangue in rapporto alla traslazione del glucosio..... 661
Centanni E. — Sulle condizioni di formazione dei trombi di precipitine..... 664
Galeazzi R. — Sul trapianto della cartilagine interepifisaria..... 665

Seduta antimeridiana del 29 aprile..... 669

Pellizzi G. — Rapporti fra idiozia e sclerosi sistematiche..... 669
Pane N. — Su alcune speciali condizioni capaci di rendere mutevole l' emolisi batterica..... 670
Pane N. — Sulla biologia di un batterio viscoso patogeno..... 670
Fichera G. — Sulla ipertrofia della ghiandola pituitaria consecutiva alla castrazione..... 672
Jatta M. e *Cosco G.* — Sulla trasmissibilità della tubercolosi umana ai bovini..... 675
Negri A. — Sulla filtrazione del virus vaccinico..... 679
Luzzani L. — Ulteriori ricerche sulla distribuzione del parassita specifico nel sistema nervoso dell' uomo idrofobo..... 682
Celli A. e *Del Blasi D.* — Ulteriori osservazioni sull' etiologia dell' agalassia contagiosa degli ovini..... 685
Pende N. — Contributo alla fisiopatologia del pancreas..... 688
Fiori L. — Sul potere di rigenerazione del tessuto paratiroideo..... 691
Guizzetti P. — Corpuscoli cromatici nei cilindrassi..... 692
Guizzetti P. — Mieliti sperimentali da stafilococco piogene aureo..... 692
Ghilarducci F. — La compressione temporanea dell' aorta addominale come causa predisponente alla mielite sperimentale da streptococco.. 695

Comunicazioni presentate e non lette..... 696

Brigante Colonna G. — L' azione dei raggi X nella leucocitosi sperimentale..... 696
Monti A. — Nuova contribuzione all' istologia patologica del rene..... 697
Picchi L. — Ricerche su alcuni casi di infezione da bacillo gasogene.... 700
Azzurrini F. — Sulle origini delle agglutinine nel tifo..... 701
Sirena S. — Sulla resistenza delle spore del bacillo del carbonchio, sulle alterazioni da questo causate nell' utero e nella placenta e passaggio di esso dalla madre al feto..... 702
Cimoroni A. — Sui cistomi dell' ovaio..... 717
Vigliani R. — Come si comportano le cellule di rivestimento delle sierose nel processo infiammatorio..... 719

Vigliani A. — Come reagiscono i tessuti in presenza di corpi estranei irritanti iniettati per le vie sanguigne..... Pag. 720
Marchetti G. — Sull' origine del grasso negli infarti ischemici..... 722
Cagnetto G. — Di una varietà di tubercolosi zoogleica e dei suoi rapporti con la cosidetta pseudomorva..... 724
Vaselli G. — Tubercolosi in un piccione operato di asportazioni parziali di cervello..... 726
D' Arrigo G. — Sulle alterazioni del timo nella tubercolosi della infanzia. 727
Marchiafava E. — Sopra alcune successioni della ulcera semplice del duodeno..... 729
Dionisi A. — Su alcune speciali alterazioni in un fegato sifilitico..... 731
Dionisi A. — Sulla persistenza del diplococco di Fränkel nel sangue del cane..... 732

DOMENICO CESARE BARTOLINI, *Responsabile.*

[Dall'Istituto di Patologia generale della R. Università di Roma diretto dal Prof. A. Bignami].

SULLA DISTRUZIONE DELL' IPOFISI.

Ricerche sperimentali

Dott. GAETANO FICHERA.

Ho già pubblicate talune ricerche [1] sull' ipertrofia della ghiandola pituitaria consecutiva alla castrazione, alle quali diedi la precedenza, su altre eseguite ancor prima, per la novità dei risultati e perchè mi parve portassero qualche contributo alle conoscenze sulla fisiopatologia della ghiandola ipofisaria.

Pubblico nel presente lavoro i risultati di ricerche riguardanti la distruzione dell' ipofisi nei polli. Essi mentre servono a dimostrare se l' ipofisi ha funzione indispensabile o meno per la vita degli animali operati, giovano anche a stabilire se alla lesione od alla distruzione dell' ipofisi seguono disturbi veramente caratteristici.

Per brevità e per attenermi strettamente all' argomento, tralascio le interpetrazioni date alla funzione dell' ipofisi senza alcun conforto di fatti; quali sono quelle di *Galeno*, *Vesalio*, *Willis*, *Vieussens*, *Spigelio*, *Cartesio*, *Silvio*, *Monro*, *Boerhave*, *Lieutaud*, *Bock*, *Gall*, *Hirzel*, *Tiedemann*, *Burdach*, *Luschka*, *Magendie*.

[1] G. Fichera, *Sulla ipertrofia della ghiandola pituitaria consecutiva alla castrazione.* (Policlinico, Vol. XII-C, 1905; Boll. R. Accad. Med. di Roma, Anno 31, 1905). — G. Fichera, *Ancora sulla ipertrofia della ghiandola pituitaria consecutiva alla castrazione.* (Policlinico, Vol. XII-C, 1905; Boll. R. Accad. Med. di Roma, Anno 31, 1905).

Prendo subito in esame i lavori che riguardano la distruzione o l'ablazione dell'ipofisi.

I primi tentativi di distruzione dell'ipofisi risalgono ad un ventennio addietro; e, senza esser lontani da quell'epoca, le ricerche già sono state ripetute parecchie volte con vario esito.

Primo a tentare la distruzione dell'ipofisi, per studiarne gli effetti, fu *Horsley*; il quale non riuscì nell'intento, poichè gli animali morirono tutti durante l'operazione. Uguale risultato ebbero i tentativi di *Dastre*.

Gley operò dieci conigli, dei quali uno solo sopravvisse, e l'autopsia dimostrò che in esso l'ipofisi non era stata distrutta. Tuttavia *Gley* volle attribuire talune manifestazioni presentate in vita da quel coniglio a disturbi della funzione dell'ipofisi, secondo lui, lesa.

Marinesco cercando di dimostrare sperimentalmente un rapporto in precedenza ammesso tra funzione della ghiandola ipofisaria ed acromegalia, operò 8 gatti; di questi 3 morirono per emorragia quasi immediatamente all'atto operativo, 2 soccombettero nelle 24 ore successive all'operazione, e 3 sopravvissero rispettivamente 4, 5, 18 giorni.

A carico degli ultimi 3 animali *Marinesco* rilevò i fenomeni seguenti: la ferita operatoria della volta palatina cicatrizzava; i gatti alimentati da principio con la sonda, in seguito erano riusciti a nutrirsi senza aiuto, ma dimagravano progressivamente, nello stesso tempo i due ultimi presentavano un abbassamento della temperatura normale; per tutti e tre gli animali la morte era avvenuta senza che fosse possibile determinarne la causa.

In seguito a questi rilievi *Marinesco* concluse che è possibile distruggere l'ipofisi nel gatto, e che questa distruzione permette una sopravvivenza di qualche settimana soltanto.

Nel 1892 *Vassale* e *Sacchi* ripresero alacremente le ricerche sulla distruzione e sull'asportazione dell'ipofisi. Essi operarono da prima 23 cani e 17 gatti. Secondo gli Autori in 15 cani la distruzione dell'organo riuscì completa, in 6 fu parziale, in 2 l'ipofisi rimase illesa.

Dei 15 cani, in cui la distruzione dell' ipofisi era stata completa, 1 morì per trombosi del tronco basilare, 8 soccombettero per infezione endocranica, 6 infine morirono, senza traccia d' infezione e senza complicazioni operatorie, da 2 a 14 giorni dopo l' operazione.

Nei gatti l' operazione 1 volta riuscì parzialmente e 16 volte completamente. Dei 16 gatti, nei quali la distruzione della ipofisi era stata totale, 1 morì per accidente operatorio, 3 perirono per infezione, gli altri 12, senza segni d' infezione e senza altre complicazioni, vennero a morte entro 1 a 11 giorni.

In seguito *Vassale* e *Sacchi* fecero altri esperimenti su cani, e riferirono sopra due casi: in uno la distruzione dell' ipofisi era stata incompleta e non aveva provocata la morte dell' animale, nell' altro il cane era morto 37 giorni dopo la distruzione completa.

I fenomeni osservati, negli animali operati, da *Vassale* e *Sacchi* furono: costante abbattimento psichico, cambiamento di carattere, apatia, sonnolenza; disturbi motorî, movimenti fibrillari, scosse muscolari, accessi di convulsioni tonico-cloniche di varia intensità, rigidità del treno posteriore, incurvamento del dorso sull' addome; dispnea; anoressia, vomito, polidipsia e poliuria; abbassamento della temperatura, dimagramento rapido e progressivo.

Vassale e *Sacchi*, dai loro esperimenti, trassero la conclusione che la distruzione dell' ipofisi, nel cane e nel gatto, ha conseguenze fatali; perchè, mediante l' abolizione della funzione della ghiandola pituitaria, dà luogo alla formazione ed all' accumulo nell' organismo di speciali sostanze tossiche.

Poco tempo dopo *Vassale* e *Sacchi*, l'effetto mortale dell' asportazione dell' ipofisi fu sostenuto da *Gatta*, *Kreidl* e *Biedl*.

Gatta operò 8 animali (gatti), su 4 praticò la ipofisiectomia, e tutti morirono entro 8 a 18 giorni con grave diminuzione di peso, elevazione della temperatura, albuminuria, contratture del treno posteriore. Gli altri 4 animali furono sottoposti all' asportazione dell' ipofisi e della tiroide, e soccom-

bettero dopo 3 a 6 giorni dall'operazione; essi in vita, oltre i sintomi manifestatisi negli animali con semplice ipofisiectomia, presentarono contratture generali accompagnate da scosse muscolari, e tremore diffuso.

Gatta giudicò, quindi, che la ghiandola pituitaria e la ghiandola tiroide influiscano, ognuna con un'azione speciale, sul ricambio materiale; egli stimò ancora che ciascuna ghiandola possieda, inoltre, una funzione speciale, agendo di preferenza su taluni organi che non gli fu possibile precisare.

Alle ricerche del *Gatta* seguirono quelle di *Cyon*, il quale man mano le comunicò senza partecipare dei dati importanti, quali ad esempio quelli riguardanti la sopravvivenza degli animali all'operazione, ed i risultati delle autopsie.

In conclusione *Cyon* ammise che l'ipofisi sia destinata a risentire le oscillazioni della pressione endocranica ed a trasmetterle ai centri bulbari del vago; così che, secondo *Cyon*, le elevazioni della pressione sanguigna non agirebbero direttamente sui nuclei del vago, ma indirettamente a mezzo dell'ipofisi.

Nel 1900 furon pubblicati tre lavori interessanti per varie ragioni: uno dovuto a *Caselli*, ricco di numerosi esperimenti, confermava i risultati principali ottenuti da *Vassale* e *Sacchi*, *Gatta*, *Kreidl* e *Biedl*; gli altri due appartenenti rispettivamente a *Gaglio* ed a *Friedmann* e *Maaes* pervenivano a conclusioni completamente contrarie a quelle degli sperimentatori precedenti.

Il gruppo principale degli esperimenti di *Caselli* comprende 56 animali, cani e gatti, operati di ipofisiectomia. Quelli che più interessano sono i casi di ipofisiectomia totale asettica, compresi nella serie sesta.

Per *Caselli* gli animali in cui l'asportazione dell'ipofisi riesce completa e senza alcuna complicanza, presto si presentano psichicamente abbattuti, diventano pigri, non riconoscono più le persone, non reagiscono e perdurano in questo stato sino alla morte; immediatamente all'atto operativo comincia il dimagramento che è rapido e progressivo; sin dal giorno seguente all'operazione compare incurvamento del dorso e ri-

gidità del treno posteriore, che dà all' animale un' andatura spastica caratteristica; la morte è preceduta da paralisi.

A carico degli animali ipofisiectomizzati *Caselli* notò ancora anoressia seguita da voracità, spesso diarrea; poliuria e glicosuria; rallentamento del respiro; accelerazione del polso, di breve durata; abbassamento della temperatura.

Dati i fenomeni rilevati, *Caselli* definì l' ipofisi: organo di alta importanza fisiologica, il quale, per mezzo dei suoi prodotti di secrezione e per i suoi rapporti con il sistema nervoso centrale, regola nel circolo l' equilibrio di talune sostanze tossiche.

Gaglio operò rane, rospi e testuggini. Delle rane operate una sopravvisse 1 mese e 17 giorni ed un' altra 3 mesi e 5 giorni; in entrambe fu riscontrato all'autopsia che l'ipofisi era stata asportata. I rospi morirono in breve tempo per infezione.

Le testuggini operate furono 10; di queste 5, allorchè l' Autore pubblicò le sue ricerche trascorsi cioè 7 a 8 mesi dall' operazione, erano ancora in perfetto stato di salute.

Per tali risultati *Gaglio* ammise che riteneva dimostrata, dai suoi esperimenti, la possibilità che un animale viva a lungo ed in buona salute senza l' ipofisi.

Friedmann e *Maass* operarono 18 gatti; ma fondarono la loro opinione su un solo caso, nel quale l' animale operato, non avendo presentato in vita alcun sintoma caratteristico, venne sacrificato tre mesi e mezzo dopo l' operazione, ed all' autopsia non fu riscontrato avanzo alcuno dell' ipofisi.

Gli Autori, in considerazione di questo unico caso, conclusero che l' ipofisi non è organo indispensabile per la vita.

La diversità dei risultati sperimentali, e quindi delle conclusioni da essi derivanti, iniziata con le ricerche sopra citate, continuò negli anni successivi.

Di fatti dal 1900 ad oggi sono apparsi diversi lavori discordi: quelli dovuti a *Lo Monaco* e *van Rynberk*, ed a *Friedmann* sostengono che l'ipofisi non ha funzione necessaria per l'organismo; mentre quelli dovuti a *Pirrone*, e a *Dalla Vedova* (1904) vengono in appoggio dell' altissima importanza funzionale dell' ipofisi stessa.

Gli esperimenti di *Lo Monaco* e *van Rynberk* riguardano 49 animali, cani e gatti, operati di distruzione dell'ipofisi. Di essi in 5 non venne fatta l'autopsia; nei rimanenti 44 l'operazione non riuscì 16 volte, l'ipofisi fu invece spappolata in 28 casi.

Degli animali sopravvissuti all'operazione 9 restarono in vita oltre 20 giorni, ed in 4 di essi l'autopsia fece credere riuscita la distruzione dell'ipofisi.

Lo Monaco e *van Rynberk* conclusero che l'ipofisi deve ritenersi organo involuto, privo di importanza funzionale generale o speciale.

Friedmann, nel 1902, tornò sulle ricerche eseguite prima insieme con *Maass*. Egli praticò altre ipofisiectomie su gatti, taluni dei quali rimasero in vita lungamente senza speciali disturbi; onde *Friedmann* confermò le conclusioni precedentemente formulate con *Maass*, secondo le quali la funzione ipofisaria non è indispensabile all'organismo.

Contrarî alle asserzioni degli sperimentatori ora ricordati sono i risultati delle ricerche di *Pirrone*; il quale sostiene di avere asportata l'ipofisi completamente e senza complicazioni in 6 cani, morti tutti in breve tempo.

Pirrone afferma che nei cani immediatamente dopo la estirpazione dell'ipofisi il polso presenta un acceleramento, il quale dura poche ore ed è poi sostituito dal fenomeno opposto per due o tre giorni, dopo i quali il polso torna alla frequenza ordinaria; il respiro, lento subito dopo l'operazione, si rende in poche ore normale; la temperatura, discesa immediatamente all'operazione, sale man mano e va 7 a 8 decimi di grado sopra la norma per 3 a 4 giorni, dopo i quali torna fisiologica, e solo ridiscende nelle ore che precedono la morte.

Quanto ai sintomi psichici, *Pirrone* assicura che il cane ipofisiectomizzato, pur sollevandosi dallo stato di profondo abbattimento che segue all'atto operativo, reagisce molto debolmente agli stimoli. A carico della motilità l'Autore nota rigidità del treno posteriore ed incurvamento della colonna vertebrale sull'addome, andatura paretico-spastica, qualche volta contrazioni fibrillari e contrazioni tonico-cloniche degli arti.

Come altri fatti consecutivi alla ipofisiectomia *Pirrone* mette in rilievo: anoressia, stitichezza, dimagramento notevole e progressivo.

Nelle conclusioni però egli distingue i sintomi riguardo alla loro patogenesi, attribuendo alla mancata funzione ipofisaria la depressione psichica, il forte abbattimento, i disturbi della motilità, il dimagramento rapido, la cachessia e la morte; ed imputando al trauma i disturbi riguardanti il sistema circolatorio, l'apparecchio respiratorio e le modificazioni della temperatura.

Come sintesi dei suoi esperimenti *Pirrone* sostiene che l'ipofisi è un organo di somma importanza per l'economia, e che l'ablazione di essa, indipendentemente da qualunque complicazione, conduce a morte.

Dalla Vedova operò 25 cani, di cui 4 morirono per emorragia, 11 per infezione, 1 per assideramento, 3 per cause non precisabili e 4, infine, vennero sacrificati dopo lungo tempo dall'atto operativo.

Dalla Vedova pubblicò, nel 1903, una prima nota, in cui trasse le conclusioni da esperimenti secondo i quali credeva di esser riuscito, in taluni casi, ad asportare completamente l'ipofisi, senza che gli animali morissero.

Ma più tardi egli constatò, con ricerche istologiche, che nei 4 casi di asportazione creduta totale eran rimasti residui della ghiandola ipofisaria; e tornò, quindi, con una seconda nota sulle prime conclusioni, dichiarando che, in seguito a nuovo esame, i suoi esperimenti invece di infirmare le conclusioni di *Vassale* e *Sacchi*, e di *Caselli* si potevano addurre a conferma di esse.

Riassumendo in brevi termini i principali risultati ottenuti da coloro i quali hanno studiato gli effetti dell'abolizione della funzione ipofisaria, si rilevano delle differenze essenziali.

Invero da una parte *Marinesco*, *Vassale* e *Sacchi*, *Gatta*, *Kreidl* e *Biedl*, *Pirrone*, *Dalla Vedova* sostengono che gli animali non sopravvivono alla soppressione della funzione dell'ipofisi;

dall'altra *Gaglio*, *Friedmann* e *Maass*, *Lo Monaco* e *van Rynberk*, *Friedmann* affermano che, distrutta o asportata l'ipofisi gli animali continuano a vivere, senza presentare alcun disturbo degno di nota.

La contraddizione esistente tra le due opinioni è così palese, che stimo inutile insistervi. Credo invece opportuno rilevare che, da coloro i quali ritengono la funzione dell'ipofisi necessaria per la vita, sono stati emessi pareri disparati sui più importanti fenomeni attribuiti all'abolizione della funzione anzi detta.

Le diversità di fatto e di apprezzamento riguardano la durata della sopravvivenza degli animali all'atto operativo, i disturbi nervosi, le alterazioni funzionali dei sistemi circolatorio, respiratorio, digerente, uropoietico.

Circa il tempo entro il quale gli animali soccombono all'asportazione od alla distruzione completa dell'ipofisi, si riscontrano differenze notevoli non solo tra le affermazioni dei varî Autori, ma anche tra le asserzioni successive di uno stesso Autore.

Difatti *Vassale* e *Sacchi* dopo la prima serie di 25 esperimenti fissarono come termine massimo della sopravvivenza, all'ipofisiectomia completa, 14 giorni; mentre gli stessi Autori due anni appresso illustrarono un caso di distruzione totale dell'ipofisi con esito letale avvenuto dopo 37 giorni. Così che questo caso porta ad oltre il doppio il termine massimo stabilito dai medesimi sperimentatori su una serie numerosa di ricerche precedenti.

Gatta vide morire gli animali da lui operati tra 8 a 18 giorni; *Caselli* dopo 13 a 21; *Pirrone* entro 12 a 16. La somiglianza di questi dati viene alterata dai risultati di *Dalla Vedova*; il quale, nella seconda nota, volle ritenere come morti per sola causa della ipofisiectomia gli animali segnati nel suo protocollo coi numeri VI, XIV, XVI, XXIII; che, essendo venuti a morte fra 20 e 53 giorni dall'atto operativo, spostano notevolmente il termine minimo ed aumentano rimarchevolmente il termine massimo, di sopravvivenza all'ipofisiectomia, indicati da altri Autori.

Riguardo ai disturbi psichici *Vassale* e *Sacchi*, *Caselli*, *Pirrone* notarono negli animali operati abbattimento, apatia, sonnolenza, secondo *Caselli* con progressione sino al coma ed alla morte; *Dalla Vedova*, invece, non notò alcun sintoma simile.

Circa i disturbi motorî, *Vassale* e *Sacchi* descrissero movimenti fibrillari, scosse muscolari, rigidità del treno posteriore, incurvamento del dorso sull' addome, accessi di convulsioni tonico-cloniche, in preda ai quali videro più volte soccombere gli animali; *Gatta* rilevò, solamente, contratture limitate al treno posteriore; *Caselli* osservò rigidità degli arti posteriori, incurvamento del dorso, rigidità dei muscoli della nuca, mentre escluse assolutamente le contrazioni clonico-toniche degli arti, gli accessi convulsivi, ed affermò, anzi, che la morte lungi dall' avvenire negli accessi convulsivi è sempre preceduta da paralisi; *Pirrone* riscontrò rigidità del treno posteriore, incurvamento della colonna vertebrale, andatura paretico-spastica, contrazioni fibrillari e contrazioni clonico-toniche degli arti, ma negò recisamente le convulsioni; *Dalla Vedova* notò, soltanto in qualche caso, lieve e transitoria rigidità degli arti posteriori, e andatura spastica di breve durata.

A carico del sistema respiratorio *Vassale* e *Sacchi* notarono accessi di dispnea; *Caselli* invece ammise che da prima il respiro rallenta ed in seguito torna regolare.

Quanto al sistema digerente *Vassale* e *Sacchi* rilevarono anoressia, spesso alternata a voracità, vomito, polidipsia; *Caselli* affermò che in principio si manifesta anoressia, seguìta poi da voracità insaziabile, e che alla polifagia succede un nuovo periodo di anoressia, il quale precede di tre o quattro giorni la morte, egli notò ancora polipsia, ed alle volte diarrea; *Pirrone* riscontrò anoressia, mai, invece, la bulimia e la polidipsia affermate da altri Autori.

Per quel che concerne il sistema urinario *Vassale* e *Sacchi* rilevarono poliuria, peso specifico dell' urina basso, reazione alcalina, albumina assente; *Gatta* riscontrò albuminuria; *Caselli* notò poliuria con peso specifico basso, reazione alcalina, assenza di albumina, costante presenza di glucosio; *Pirrone*

al contrario, trovò che le urine dei suoi animali erano per quantità e densità normali, a reazione acida, egli inoltre non riscontrò mai nè albumina, nè glucosio.

Sul comportamento della temperatura, degli animali con distruzione od asportazione dell' ipofisi, va notato che *Vassale* e *Sacchi* ammisero un abbassamento di lunga durata; mentre *Gatta* e *Pirrone* rilevarono un pronto abbassamento, che presto scompariva col ritorno della temperatura normale; e *Caselli* infine, sostenne un abbassamento rilevante, sino a 35°, seguìto da un innalzamento, il quale però, in opposizione a quel che affermano *Gatta* e *Pirrone*, non bastava a far tornare la temperatura al grado fisiologico.

Da questo riassunto risulta, come avanti accennai, che i principali fenomeni, attribuiti a soppressione della funzione ipofisaria, non sono sostenuti concordemente, neanche dagli Autori che sostengono la necessità di tale funzione per la vita.

Più gravi ancora sono le contraddizioni, se si ammettono al paragone coi dati precedenti quelli di coloro i quali non credono l' ipofisi indispensabile all' organismo. Poichè questi Autori non solo negano la costanza e la importanza dei sintomi da altri attribuiti all' ipofisiectomia; ma affermano, sinanco, che sintomi spiegati con la mancanza dell' ipofisi si riscontrano anche in animali con quest' organo illeso.

Per esempio *Lo Monaco* e *van Rynberk* rilevano, che nei loro esperimenti 3 e 17 la sintomatologia corrispondeva a quella osservata e descritta da alcuni Autori nei casi di ipofisiectomia completa; mentre l' autopsia dimostrò che in quei due casi l' ipofisi era rimasta integra. Invece nell' esperienza 2 nella quale lo stato generale organico e psichico dell' animale operato faceva pensare che l' ipofisi non fosse stata lesa, l'autopsia provò, macroscopicamente, che l' ipofisi mancava.

Quanto ho riferito finora riguarda la discordia esistente tra le conclusioni dei diversi Autori, circa gli effetti dell' ablazione completa o della distruzione totale dell' ipofisi. A complemento ricorderò i risultati delle ricerche concernenti la ipo-

fisiectomia parziale e la distruzione incompleta dell' ipofisi; i quali non sono meno contradittorî degli altri.

Per rendere con obbiettività ed evidenza il contrasto di tali risultati e delle svariate opinioni, sceglierò gli esempî tra gli stessi esperimenti di coloro i quali convengono nell'attribuire all'ipofisi funzione necessaria all'organismo.

A questo scopo riporterò testualmente taluni esperimenti e talune considerazioni appartenenti da una parte a *Vassale* e *Sacchi*, e a *Caselli*, dall'altra a *Dalla Vedova*.

Vassale e *Sacchi* affermano che la distruzione parziale dell'ipofisi dà luogo a fenomeni, i quali possono essere gravissimi ed anche mortali, se la lesione dell'organo è notevole.

Uno dei casi più atti ad avvalorare la superiore affermazione, è quello pubblicato da *Vassale* e *Sacchi* nella 2ª nota a pag. 4, che io trascrivo:

« **Esperienza N. 2.** — 15 Ottobre 1892. Cane giovane, del peso di Kg. 9.

Col solito nostro processo operativo viene messa allo scoperto la ghiandola pituitaria. Si pratica una leggera cauterizzazione della medesima con una soluzione acquosa concentrata di acido cromico. La breccia ossea viene zaffata con jodoformio, quindi chiusa con paraffina.

16 Ottobre. Il cane ha il treno posteriore alquanto rigido; presenta contrazioni fibrillari estese, sovratutto al dorso; rifiuta il cibo. Temperatura 38°, 9.

17 Ottobre. È sempre nelle stesse condizioni, psichicamente abbattuto; prende poco latte. Temperatura 38°, 9.

18-19 Ottobre. È alquanto sollevato, mangia con discreto appetito. Temperatura 38°, 9 e 38°, 7.

20 Ottobre. Il cane è di nuovo psichicamente abbattuto, sta rincantucciato, presenta frequenti contrazioni fibrillari e qualche scossa muscolare; ha gli occhi cisposi; prende però cibo in quantità discreta. Temperatura 38°, 9.

21-22 Ottobre. Le condizioni sono alquanto migliorate; sempre però persiste la depressione psichica. Temperatura 39°;-39°, 1.

23 Ottobre. Il cane è molto triste: cammina col treno posteriore rigido ed incurvato; ha contrazioni fibrillari diffuse e scosse al capo. Il pelo è irto. Temperatura 39°, 7.

24-25 Ottobre. Continuano sempre le stesse condizioni poco buone; sta per lo più accovacciato, prende poco cibo. Temperatura 38°, 5; 38°, 3.

26-30 Ottobre. Il cane è sempre psichicamente depresso; ha il pelo

irto, sta per lo più rincantucciato; spesso rifiuta assolutamente o prende poco cibo. Cammina sempre col treno posteriore un po' rigido. Temperatura 38°, 4; 38°, 5; 38°, 4; 38°, 1; 38°, 4.

31 Ottobre. – 8 Novembre. Il cane è andato progressivamente ristabilendosi. Temperatura 38°, 2; 38°, 5; 38°, 3; 38°, 4; 38°, 3; 38°, 7; 38°, 6; 38°, 9; 39°, 1. È tornato vivace, mangia con appetito; il pelo e l'andatura sono normali.

Si tralascia di tenere l'animale in ispeciale osservazione; esso continua per un anno a godere perfetto benessere. Il giorno 16 Ottobre 1893 viene ucciso.

Autopsia. — Il cane pesa Kg. 9,500, è quindi aumentato 500 grammi in peso dopo l'atto operativo. Nel palato molle, nel punto dell'incisione fatta si nota una cicatrice lineare, bianca. Nella volta naso-faringea il punto corrispondente alla breccia ossea è regolarmente ricoperto dalla mucosa, e sottostante a questa si riscontra un disco osseo neoformato, che chiude completamente l'apertura fatta.

Aperto il cranio, non si osserva nulla di anormale nel cervello, nella sella turcica si nota che esiste, aderente al tessuto ambiente, una porzione (circa la metà) della ghiandola pituitaria. L'aspetto di questo residuo d'ipofisi è normale. Il fondo della sella turcica risulta di osso neoformato. Le tiroidi hanno volume ed aspetto normale. Nulla di anormale negli altri visceri ».

Ecco i commenti di *Vassale* e *Sacchi* a questo esperimento. « La esperienza N. 2 sta a provare che la distruzione parziale della ghiandola pituitaria è almeno per un lungo lasso di tempo, un anno, compatibile colla vita dell'animale. Sul principio si ebbero fenomeni caratteristici (anoressia, abbattimento psichico, andatura rigida, treno posteriore incurvato sull'addome, contrazioni fibrillari, scosse muscolari, abbassamento di temperatura). Già dalla nostre prime ricerche risultava che la distruzione parziale della ghiandola pituitaria dà luogo ad una serie di sintomi (questi mancano quando la ghiandola resta illesa) che, consimili a quelli che si hanno nella distruzione totale dell'ipofisi e proporzionali all'estensione della lesione ghiandolare, debbono considerarsi come fenomeni di vera insufficienza funzionale della ghiandola ».

Opinione uguale a quella di *Vassale* e *Sacchi* manifestò *Caselli*, asserendo che negli animali con estirpazione parziale dell'ipofisi, senza complicazione alcuna, si notano i seguenti fenomeni: forte abbattimento psichico, cambiamento di carattere, apatia; rallentamento del respiro; poliuria, glicosuria; grave deperimento dello stato generale, il quale dopo un periodo di 20 a 36 giorni migliora, senza però che l'animale raggiunga il peso e le condizioni normali.

Queste osservazioni del *Caselli* son tratte da 3 casi di estirpazione parziale dell'ipofisi, senza incidenti di qualsiasi natura, segnati nel lavoro coi numeri 34, 43, 47. Trovo utile riferire i dati riguardanti l'esperienza N. 24.

« **Esperienza N. 24 (43).** — 4 Gennaio. Cane levriero bastardo. Età 11 mesi. (Peso Kg. 25, 10).

Animale poco intelligente e poco docile, assai vorace. Sebbene il muso dell'animale sia piuttosto lungo, l'operazione riesce facile e rapida. Dopo l'atto operatorio l'animale è poco abbattuto e raggiunge il canile con passo svelto. Temperatura 37°, 5.

5 Gennaio. L'animale è assai abbattuto, sta accovacciato. Se stimolato si lagna e tenta mordere.

6 Gennaio. Il cane si alza spontaneamente, cammina col capo basso, il dorso incurvato. Deambulazione spastica. Mangia avidamente le ossa e beve latte. Urina spesso. Temperatura 36°, 8.

7 Gennaio. L'animale continua nelle stesse condizioni. Pratico senza provocare nuovi fenomeni la lavatura delle cavità nasali. Si nota un forte dimagramento. (Peso Kg. 23,80; diminuz. 1,30). Urina abbondante. Assenza di albumina. Glucosio 1 $^0/_{00}$.

Da questo giorno sino alla fine del mese di Gennaio notaronsi questi fenomeni: dimagramento progressivo, rappresentato dalle cifre seguenti: 10 Gennaio, peso dell'animale Kg. 21,100; 15 Gennaio, Kg. 20,050, 22 Gennaio, Kg. 17.600, 28 Gennaio, Kg. 16,200. Dal giorno 5 Gennaio al 29 vi è stata diminuzione di Kg. 7,600.

L'animale prima dell'operazione irrequieto e violento, sta isolato continuamente, non reagisce se si cerca di afferrarlo, e subisce maltrattamenti dai compagni. Si è sempre nutrito abbastanza abbondantemente con carne e latte. La temperatura del corpo è rispettivamente di 37°, 36°, 8; 36°, 5; 36°, poi è salita a 36°, 9; 37°, 4, temperatura quasi costante dal 20 al 29 Gennaio.

L'urina è sempre abbondante, chiara. Densità variante da 1002 a 1018. Albumina assente.

Il glucosio comparso nelle urine in piccole tracce, tre giorni dopo l'atto operatorio raggiunse il massimo (1 $^1/_2$ p. mille) nei giorni 16, 17, 18 Gennaio, poi diminuì man mano fino a ridursi a tracce appena apprezzabili.

Dalla fine di Gennaio ai primi giorni di Febbraio cominciò nello stato generale dell'animale un periodo di miglioramento. Il peso del corpo fu per un periodo di circa 15 giorni stazionario (Kg. 16,800), poi ricominciò ad aumentare lentamente. Durante il mese di Febbraio raggiunse il peso di Kg. 18,200 e tale restò fino a che il cane non venne ucciso.

L'animale fu sempre psichicamente abbattuto, triste, melanconico. Prima dell'operazione facile agli eccitamenti sessuali. Fugge ora dalla femmina e si lascia mordere e maltrattare. L'aspetto stesso, certo non molto intelligente prima dell'atto operativo, ha preso un vero carattere di stupidità.

Continuando queste condizioni immutate, il giorno 15 Marzo (72 giorni dopo l'atto operativo) sacrifico l'animale.

Autopsia. — Nel palato molle notasi una cicatrice in forma raggiata dell'estensione di circa cent. 2. Aperta la scatola cranica trovasi nulla di notevole nelle meningi e nelle circonvoluzioni della base. Nel luogo occupato dalla pituitaria havvi un tessuto di resistenza fibrosa, nel quale macroscopicamente nulla si può notare che abbia aspetto ghiandolare. Questo tessuto cicatriziale è aderente al pavimento della sella turcica. La breccia ossea è riparata da tessuto osseo duro quanto il normale.

Appena macroscopicamente notansi i contorni della breccia ossea. Le ghiandole tiroidi appaiono assai voluminose, dure al taglio. Nell'addome nulla di notevole. Reni normali. Milza un po' ipertrofica. Capsule surrenali molto voluminose ».

All'esame microscopico del tessuto cicatriziale riscontrato nella sella turcica, nel luogo già occupato dall'ipofisi, *Caselli* riscontrò dei grandi ammassi di cellule, che, per i loro caratteri, potè riconoscere appartenenti a residui di ghiandola pituitaria funzionanti.

Le osservazioni di *Vassale* e *Sacchi*, di *Caselli* farebbero credere fermamente che l'estirpazione incompleta o le lesioni dell'ipofisi abbiano effetti gravissimi, se non scuotessero profondamente tale opinione gli esperimenti di *Dalla Vedova*; tra i quali sono 4 casi di ipofisiectomia parziale, di cui cito uno solo.

« **Esperienza N. 13.** — 12 Novembre 1902. Cagnola lupetta, manto fulvo, giovane, in ottima condizione di nutrizione. Pesa Kg. 4. Ipofisiectomia completa; l'operazione riesce senza grave emorragia. Si zaffa di jodoformio la breccia ossea. Sutura del palato.

13 Novembre. La cagnola è vispa e vivace. Prende latte ($^1/_4$ di litro).

14 Novembre. Vivacissima, non presenta nessun fatto motorio, appetisce il cibo.

22 Novembre. Mangia con voracità. Pesa Kg. 5,100.

17 Dicembre. Pesa Kg. 5,700. Vispa, vivace.

4 Gennaio. Pesa Kg. 5,200. Vispa, vivace.

27 Gennaio. Pesa Kg. 4,800. Vispa, vivace.

15 Febbraio. Pesa Kg. 5,800. Vispa, vivace.

15 Febbraio. Viene sacrificata.

All'autopsia non si riscontrano alterazioni degli organi interni. Aperto il cranio e tolto l'encefalo si riscontra aderenza dell'infundibolo alla cicatrice della dura madre esistente nella sella turcica; questa cicatrice è alquanto ipertrofica. La breccia ossea è del tutto rimarginata. Non esiste traccia dell'ipofisi.

Fissati gli organi e lo sfenoide, questo viene decalcificato, incluso in paraffina e sezionato con tagli seriali che vengono colorati con l'ematossilina di *Böhmer*. Nel connettivo cicatriziale, che sostituisce la dura in corrispondenza della breccia, è dato riconoscere l'esistenza di un piccolo nido di tessuto ghiandolare. Esso si presenta in 14 tagli dello spessore di 15 micromillimetri ».

Dai casi trascritti risulta che *Vassale* e *Sacchi* descrissero numerosi e gravi disturbi, che attribuirono ad insufficienza ipofisaria, e li notarono anche in un cane, nel quale persisteva ben la metà circa della ghiandola pituitaria di aspetto normale; mentre *Dalla Vedova* non riscontrò alcun disturbo nei cani, nei quali dell'ipofisi eran rimasti soltanto residui microscopici: in un caso l'avanzo dell'organo, compresa la parte periferica degenerata, corrispondeva nella totalità a 2 decimi di millimetro (210 μ), poichè fu riscontrato solo su 14 tagli seriali dello spessore di 15 microni ciascuno.

Sta, quindi, di fatto che in condizioni sperimentali identiche per gli animali operati (cani), per il metodo operatorio, per la mancanza di complicazioni, sono state descritte conseguenze della ipofisiectomia parziale assolutamente diverse.

Ma se le affermazioni di *Vassale* e *Sacchi* e quelle di *Caselli*, conformemente alla enunciazione, rispondessero per tutti i casi, se, sopra tutto, la gravità dei sintomi fosse proporzionale alla estensione della lesione ghiandolare, come sostengono *Vassale* e *Sacchi*, e *Caselli*, nei casi di ipofisiectomia parziale di *Dalla Vedova* non avrebbero dovuto mancare i sintomi ritenuti caratteristici.

Invece nei casi di *Dalla Vedova*, di asportazione presso che totale dell' ipofisi, non insorse alcun disturbo, che si potesse attribuire ad insufficienza ipofisaria; concordemente a quanto accadde nei casi di distruzione incompleta dell'ipofisi esposti da *Friedmann* e *Maass*, e da *Lo Monaco* e *van Rynberk*.

Da quel che precede riesce facile rilevare che così per gli effetti della distruzione o asportazione completa dell' ipofisi, come per quelli della distruzione parziale non esiste alcuna costanza ed uniformità di osservazioni.

* * *

I risultati delle ricerche sperimentali sulla distruzione dell' ipofisi essendo tanto contradittorî, mi pare opportuno tentar di trovare le cause, che hanno provocata la disparità di essi.

In proposito basta leggere i varî lavori sinora apparsi, per vedere indicata una tra le principali cause, che vien riposta, a ragione, nei metodi adottati per le ricerche sopra dette.

Caselli non potendo trascurare le differenze notate tra i sintomi presentati dagli animali da lui operati e quelli presentati dagli animali operati da *Vassale* e *Sacchi*, attribuì le principali differenze ai metodi impiegati.

La stessa ragione addussero alla loro volta *Pirrone* e *Dalla Vedova*, tanto a carico degli esperimenti di *Vassale* e *Sacchi*, quanto per quei di *Caselli*.

Senza dubbio, anche nel caso delle ricerche sperimentali sull'ipofisi, i metodi seguìti nello istituire, condurre e valutare gli esperimenti hanno importanza fondamentale.

Per questo motivo stimo utile esporre ed esaminare i metodi adoperati dai varî sperimentatori, e paragonarli ai risultati ottenuti ed alle conclusioni formulate da ciascuno di essi.

Così facendo verranno posti in evidenza molti dei fattori, che in ogni caso possono aver concorso nell'indirizzare a talune conclusioni, piuttosto che ad altre.

Dastre, nel 1889, si servì di un trapano, da lui ideato, per forare il cranio e distruggere l'ipofisi per la via della bocca: ma tutti gli animali operati con quello strumento morirono nei primi esperimenti di prova.

Gley, quasi contemporaneamente a *Dastre*, allo scopo di distruggere l'apofisi seguì un'altra via. Egli nei conigli forava il cranio nel mezzo di una linea trasversale, che congiungeva un angolo orbitale posteriore all'altro; attraverso il foro introduceva un trequarti, che spingeva nella massa cerebrale, procurando di raggiungere la sella turcica, indi muovendo leggermente lo strumento tentava di lacerare l'ipofisi.

È facile comprendere come con questo metodo, fosse alta la mortalità degli animali operati, per lesioni delle parti vicine all'ipofisi difficilmente rispettate, in una operazione condotta su regioni nascoste alla vista.

Inoltre è da rilevare che, questo metodo non è sicuramente adatto a raggiungere lo scopo.

In effetti, concesso che il trequarti giunga nella sella tur-

cica senza provocare lesioni mortali, riesce difficile ammettere che, pochi movimenti di esso bastino a determinare tale dilacerazione della ipofisi, da dover considerare questa come completamente distrutta.

Lo stesso *Gley* ebbe a rilevare che, servendosi con troppa violenza del trequarti, provocava frequentemente emorragia mortale; mentre adoperandolo con molta cautela, non riusciva a ledere gravemente l'ipofisi.

Oltre che per le osservazioni fatte al metodo seguìto da *Gley*, non si può tener conto dei suoi esperimenti, perchè tra i dieci conigli da lui operati nel solo che sopravvisse per un certo tempo, e che *Gley* utilizzò per lo studio, all'autopsia fu trovata l'ipofisi in sito.

Marinesco per distruggere l'ipofisi, dopo aver perforato la volta palatina col termocauterio, si assicurava con l'indice della sede delle apofisi pterigoidee, e nel mezzo dello spazio da esse limitato, applicava una corona di trapano di 5 mm. di diametro. Indi, fatta saltare la rotella ossea, egli cercava distruggere l' ipofisi con una bacchetta di vetro ricurva, arroventata.

Con questo metodo *Marinesco* operò 8 animali (6 cani e 2 gatti), e, come ho già ricordato, concluse che la distruzione dell'ipofisi lascia gli animali in vita solo qualche settimana.

Questa conclusione non si può ritenere dimostrata; poichè essa è fondata su tre animali sopravvissuti rispettivamente 4, 5, 18 giorni, la morte dei quali si dovrebbe ascrivere all' abolizione della funzione ipofisaria senza alcuna sicurezza.

Invero lo stesso *Marinesco* mentre prima asserisce che, per quei 3 animali la morte avvenne senza che fosse possibile determinarne la causa; afferma subito dopo che non può emettere alcun giudizio in proposito, tenuto anche conto del fatto che, nei tre casi su detti, restava un piccolo foro alla base del cranio, nel posto della rotella ossea asportata.

La incertezza di *Gley* appare giustificata, ove si pensi che la presenza del foro riscontrato, il quale metteva in comunicazione le cavità della bocca e del faringe con la cavità

cranica, fa sorgere spontaneo il dubbio che, un'infezione possa aver cagionato la morte degli animali.

Questo dubbio non si può allontanare, poichè, ad escludere l'esistenza di infezioni, *Marinesco* non fece alcun esame batteriologico nè diretto nè culturale. Esame che a parecchi sperimentatori succeduti a *Marinesco* dimostrò l'infezione, ove l'autopsia con la ricerca macroscopica non l'aveva palesata.

Si aggiunga che nelle ricerche di *Marinesco*, manca un dato essenziale per garantire che la distruzione dell'ipofisi fosse completa: manca, cioè, il controllo microscopico.

Senza lo studio istologico diligente degli avanzi dell'organo cauterizzato e della regione operata, *Marinesco* non poteva escludere la presenza di residui funzionanti ed affermare la distruzione completa dell'ipofisi.

Lo studio istologico ora indicato è stato dimostrato assolutamente indispensabile dalle ricerche di *Vassale* e *Sacchi*, *Caselli*, *Dalla Vedova*.

Questi Autori hanno riferito che in molti casi, nei quali la chiarezza dell'atto operativo, la forma dell'organo asportato e la stessa autopsia pareva autorizzassero a ritenere che, l'asportazione o la distruzione dell'ipofisi era stata totale; l'esame istologico invece svelò dei frammenti di ghiandola pituitaria funzionanti, rimasti in corrispondenza della sella turcica o nei tessuti di cicatrice della regione operata.

Vassale e *Sacchi* seguirono la via indicata da *Dastre* e *Marinesco*, apportando notevoli modificazioni al procedimento operatorio.

Questi due sperimentatori fissato come punto di ritrovo lo spazio posto tra le apofisi delle ossa pterigoidee, con un bistorì a becco di pappagallo, incidevano un lembo mucoso-periosteo, la cui base corrispondeva 3-4 millimetri dietro le apofisi pterigoidee stesse, e rovesciavano posteriormente il lembo stesso. Poscia con una sgorbia concava e leggermente puntuta essi foravano, nel centro della linea d'incisione, il tavolato interno, e mettevano allo scoperto la ghiandola pituitaria.

Per distruggere l'ipofisi, *Vassale* e *Sacchi* si servivano ora

del termocauterio ora dell'acido cromico; ed il più delle volte associavano l'un mezzo all'altro. Per fare ciò messa allo scoperto l'ipofisi, con la punta del termocauterio praticavano nello spessore di essa un piccolo foro, entro cui, con una pipetta ricurva di vetro, procuravano introdurre delle goccie di una soluzione concentrata di acido cromico. Quando poi essi volevano distruggere la ghiandola semplicemente con l'acido cromico, la punzecchiavano ripetutamente in varî punti con la pipetta contenente la soluzione dell'acido.

Riguardo agli esperimenti di *Vassale* e *Sacchi*, a cominciare dal processo operativo è da notare che esso, come ho ricordato per le ricerche di *Marinesco*, stabilisce un tramite diretto tra cavità delle più settiche dell'organismo e cavità craniense, in cui le infezioni attecchiscono facilmente e danno forme gravissime; le quali molto spesso conducono gli animali a morte, con manifestazioni simili a talune di quelle che gli Autori attribuiscono all'abolizione della funzione ipofisaria.

Vassale e *Sacchi* cercarono rimediare a questo inconveniente, tentando occludere il foro praticato nella base del cranio, servendosi di cemento idraulico impastato con una soluzione di sublimato al 2 $^0/_{00}$, o con una soluzione di acido fenico al 5 $^0/_0$; ovvero, infine, valendosi del mastice dei dentisti, o di paraffina e iodoformio.

Ma che gli espedienti escogitati non bastarono a scongiurare in ogni caso l'infezione, è provato dagli stessi esperimenti di *Vassale* e *Sacchi*, e da quelli di *Caselli*. Anche *Dalla Vedova*, il quale si preoccupò del grave inconveniente lamentato e cercò porvi riparo, afferma che i tentativi di occludere la breccia cranica con sostanze plastiche (paraffina, gesso) o lembi mucosi, gli diedero risultati sempre infausti.

Altro danno alla chiarezza degli esperimenti di *Vassale* e *Sacchi* proviene dall'adozione dell'acido cromico, scelto come mezzo più adatto per distruggere l'ipofisi.

In effetti se si usano forti soluzioni di acido cromico, nel modo necessario per assicurare la completa distruzione dell'ipofisi, non si può evitare che esso diffondendosi, special-

mente per il facile trasporto a mezzo del liquido cefalo-rachidiano e dei linfatici, provochi lesioni ed irritazioni di parti nervose vicine, funzionalmente importantissime.

Vassale sostiene che si può evitare la diffusione del caustico, limitandosi a punzecchiare reiteratamente la ghiandola con la pipetta capillare di vetro, piena di acido cromico.

Ma seguendo questa indicazione, si presenta il dubbio che così adoperato l'acido non distrugga in ogni suo elemento l'ipofisi; poichè punzecchiando lievemente qua e là l'organo, possono non esser raggiunte le parti profonde di esso, per quanto piccolo, e tra le zone cadute in necrosi per la causticazione possono restare zone non distrutte; onde si ha una distruzione incompleta, come ad esempio nell'esperienza di *Vassale* e *Sacchi* da me avanti riportata.

A rimuovere questo ed altri dubbî sulla sicurezza della completa distruzione dell'ipofisi con l'acido cromico, sarebbe stato necessario l'esame microscopico della regione operata e degli avanzi delle parti causticate.

Ma ricerche microscopiche non risulta siano state eseguite metodicamente in ogni caso da *Vassale* e *Sacchi*. Leggendo le annotazioni di protocollo fatte da questi due Autori ai singoli esperimenti, si rileva solo che esaminarono le ipofisi, che alla autopsia eran sembrate lese parzialmente; per gli altri casi, quando cioè all'autopsia la distruzione dell'ipofisi parve completa, non consta che loro abbiano accertato tale reperto col controllo istologico.

Quanto alle ricerche di *Gatta* sorprende la facile riuscita di esse. Questo Autore dichiara nel suo lavoro di aver operato 8 gatti, praticando in 4 la distruzione dell'ipofisi col termocauterio per la via transfaringea, eseguendo in altri 4 la distruzione dell'ipofisi e la contemporanea asportazione della tiroide.

Gatta utilizzò per le conclusioni tutti gli 8 casi, sebbene dal resoconto degli esperimenti si rilevi che, nell'indagare la « causa mortis » egli trascurò completamente tanto il controllo batteriologico quanto quello istologico.

Ciò appunto può chiarire la differenza esistente fra i ri-

sultati operatorî di altri sperimentatori e quelli di *Gatta*. Vero è che a giudizio comune, la distruzione o l'ablazione dell'ipofisi nel gatto riesce più facilmente che nel cane, ed a spiegazione di ciò *Vassale* adduce condizioni anatomiche della regione più favorevoli nel primo che nel secondo. Ma non va tuttavia trascurato che, malgrado tali condizioni e malgrado la padronanza del metodo già lungamente adoperato, *Vassale* e *Sacchi* su 17 gatti ne utilizzarono 12, e *Caselli* su 19 gatti operati giudicò 2 soli utili; in confronto di *Gatta* che senza alcun esame e senza nessuna critica considerò validi 8 casi su 8.

Gli esperimenti di *Cyon* si potrebbero, in questo lavoro, tralasciare. Egli per le ricerche sull'ipofisi si servì di conigli, sui quali operava disarticolando prima la mandibola, per procurarsi un ampio campo; resa poi evidente la regione della base del cranio che doveva trapanare, incideva la parete del faringe e forava il cranio.

Indi *Cyon* messa allo scoperto l'ipofisi l'asportava o la stimolava in vario modo, per studiare le modificazioni di circolazione immediatamente successive; e poneva termine agli esperimenti, senza occuparsi della sopravvivenza degli animali e dei disturbi che nel frattempo essi avrebbero potuto presentare.

L'affermazione di *Cyon*, che nei conigli con asportazione o distruzione dell'ipofisi l'aumento della pressione sanguigna non eccita più i nuclei del vago, è stata respinta da *Gaglio*, e da *Lo Monaco* e *van Rynberk* in base a ricerche eseguite su rane e su cani.

Gaglio praticò l'asportazione dell'ipofisi su rane, rospi e testuggini, per la via faringea. Egli anestetizzava gli animali con vapori di etere o di cloroformio, fatta quindi un'incisione longitudinale di un centimetro circa nella volta della retrobocca, metteva in evidenza la croce dell'osso parabasale e nel centro di essa applicava una coroncina di trapano di tre a quattro millimetri; tolta la rotella ossea, attraverso la dura madre, appariva l'ipofisi, che egli afferrava ed asportava con una pinza a punte curve e sottili.

Gaglio afferma che, procedendo nel modo indicato, l'aspor-

tazione dell'ipofisi gli riuscì facile e senza complicazione alcuna.

Però dal resoconto degli esperimenti, che egli pubblicò, appare che molto spesso complicanze infettive disturbarono le ricerche.

Di fatti *Gaglio* scrisse che delle molte rane operate gran parte morì entro poche settimane, e l'autopsia fece constatare che la breccia fatta per arrivare all'ipofisi, non era chiusa ed appariva infiltrata da liquido purulento. Ancora più gravi furono le conseguenze dell'operazione nei rospi, a causa dell'infezione sopravvenuta; invero furono operati di ipofisiectomia una ventina di grossi rospi, i quali moriron tutti in poche settimane, senza che la ferita in alcuno di essi si avviasse a cicatrizzazione.

Delle rane operate da *Gaglio* una sopravvisse 1 mese e 17 giorni, un'altra 3 mesi e giorni; all'autopsia fu costatato, solo macroscopicamente, che l'ipofisi era stata asportata. Si deve quindi notare, riguardo a questi due casi, che, a rendere sicuro il reperto di asportazione completa dell'ipofisi, manca il controllo microscopico; il quale, come ho più volte notato, è dimostrato indispensabile dall'esperienza.

Delle 10 testuggini sottoposte all'ipofisiectomia 5 soccombettero presto, e vennero considerate da *Gaglio* come vittime dell'atto operativo; 5 sopravvissero, ed erano ancora in vita quando venne pubblicato il lavoro, cioè 7–8 mesi dopo l'operazione. Più tardi *Gaglio* annunziò che, 2 delle 5 testuggini vissero 2 anni, e che in una sacrificata nel maggio 1902 l'asportazione dell'ipofisi, all'autopsia, risultò completa.

Le conclusioni di *Gaglio* affermanti che gli animali possono vivere lungamente ed in buona salute senza l'ipofisi, restano dunque fondate, specialmente, sulla sopravvivenza delle 5 testuggini, di cui manca il reperto microscopico, ed anche l'autopsia, eseguita in un solo caso.

Caselli impiegò due metodi per l'asportazione dell'ipofisi. Il primo, nuovo nella via scelta per raggiungere l'ipofisi, consiste nel fare una incisione a V nella regione temporale, asportare l'arcata zigomatica, resecare l'apofisi coronoide del ma-

scellare inferiore, recidere i muscoli masticatorî (temporale, massetere, pterigoidei), staccare i muscoli che prendono inserzione al tavolato esterno del cranio in corrispondenza della fossa sfenopalatina, incidere la 2ª branca del trigemino, spostare la sostanza cerebrale del lobo temporo-sfenoidale per tentare di mettere in vista l'ipofisi.

Tutti questi gravissimi attacchi richiede il metodo; e quasi ciò non basti, con tale operazione, per la resezione della mandibola e la recisione dei muscoli masticatorî, avviene uno spostamento delle arcate dentarie, onde si stabilisce una comunicazione tra la cavità boccale, la fossa sfeno-palatina e la cavità cranica largamente aperta, e seguono complicazioni infettive di solito mortali.

Dato l'insuccesso di questo metodo, *Caselli* lo abbandonò dopo 19 esperimenti infruttuosi, e riprese le sue ricerche operando per la via boccale, secondo il metodo noto, da lui modificato in taluni particolari; di cui il più importante consisteva nell'asportare l'ipofisi a mezzo di due piccole pinze a cucchiaio o di un suo speciale strumento a cucchiaio.

A causa del metodo adottato si possono muovere agli esperimenti di *Caselli* le stesse obiezioni fatte a quelli di *Vassale* e *Sacchi*, specie per la comunicazione stabilita tra cavità faringea e cavità cranica.

Inoltre è da rilevare che anche *Caselli* si limitò a fare l'esame istologico solo nei casi di lesione o di asportazione parziale dell'ipofisi, senza accertarsi con indagini microscopiche se dove l'ipofisi sembrava, macroscopicamente, del tutto asportata, lo fosse realmente.

Circa i disturbi riscontrati da *Caselli* negli animali da lui operati, ed attribuiti all'abolizione della funzione ipofisaria, si deve notare che essi sovente sono rilevati così immediatamente all'operazione, che riesce difficile riferire tali disturbi alla mancanza della supposta attività dell'ipofisi.

Ciò vale per l'abbattimento psichico, l'abbassamento della temperatura, l'anoressia, le modificazioni del polso e del respiro; a me pare che per tali disturbi sia da tener in conto la influenza della lunga durata dell'operazione,

della narcosi, del trauma, delle lesioni da questo determinate, nonchè dell' emorragia spesso notevole.

Caselli operò anche delle rane, e delle ricerche eseguite su questi animali così egli riferì: « L' estirpazione dell' ipofisi nella rana non presenta grande difficoltà. Perforando la volta faringea nel centro della croce dell' osso parabasale con forbici piccole, acute o con un piccolo trapano, si può facilmente scoprire e con una lente riconoscere l' ipofisi, che può essere asportata. Dopo tale operazione l' animale non presenta alcun fenomeno caratteristico. Qualcuna muore con sintomi di paralisi, altre (due sopra cinquanta) con accessi tetanici ed epilettici ».

Da quanto ho trascritto risulta che *Caselli* avendo operate d'ipofisiectomia 50 rane, ne vide morire 2 con accessi tetanici ed epilettici e qualcuna con sintomi di paralisi; mentre nelle rimanenti egli notò che non insorse alcun fenomeno caratteristico.

Delle rane operate da *Caselli* non si conosce nemmeno se venne fatta l' autopsia, quindi manca fino l'accertamento macroscopico dell'asportazione veramente completa dell' ipofisi. Se questo fosse stato fatto, e se fosse stata aggiunta la garanzia indispensabile di un minuzioso esame istologico, *Caselli* avrebbe dimostrato che l' ipofisiectomia nelle rane non provoca alcuna deviazione dalle condizioni normali; conforme alle asserzioni di *Gaglio* per le rane e per le testuggini, ed in opposizione a quel che sostiene lo stesso *Caselli* per il cane, nel quale egli opina che l' ipofisi compia una funzione necessaria per la vita.

Friedmann e *Maass* per asportare l' ipofisi nei gatti preferirono la via faringea, praticando la breccia ossea alla base del cranio mediante un trapano, ed asportando l' ipofisi con una sonda od una pinza.

Friedmann e *Maass* operarono 18 gatti, in 3 all' autopsia, eseguita rispettivamente 2 $^1/_2$, 3, 4 mesi dopo l' operazione, rinvennero grossi residui dell' organo. Degli altri 15 animali, tralasciando quelli morti per infezione accertata e per emorragia, sono da ricordare 5 morti tra 2 a 38 giorni senza che alla sezione risultasse evidente la causa della morte, ed

1 sacrificato mesi 3 $^1/_2$ dopo l'operazione, mentre era in perfetta salute, nel quale all'autopsia macroscopicamente l'ipofisi sembrò asportata in modo completo.

Su quest' ultimo ed unico caso *Friedmann* e *Maass* elevarono le loro conclusioni; senza tener conto dei 5 gatti per i quali, non essendo manifesta la causa della morte, piacque loro attribuir questa ad un'infezione, di cui non riferirono nè le prove anatomo-patologiche, nè le prove batteriologiche; e senza prendere in considerazione il decesso di un gatto, morto 5 giorni dopo l'operazione, per il quale, in mancanza di più fondate ragioni, la morte venne attribuita ad asfissia cagionata dai lembi del palato molle inciso, la cui sutura erasi disciolta.

Sebbene fondate su un solo caso le conclusioni di *Friedmann* e *Maass* avrebbero meritata fiducia, se gli esperimenti fossero stati fatti con maggiori cautele e completati coll' esame istologico, omesso invece in ogni caso.

Si noti che *Friedmann* e *Maass*, dopo incisa la dura madre, per asportare l'ipofisi passavano intorno ad essa una sonda, per liberarla dai rapporti con le parti vicine. Orbene data la scarsa compattezza dei tessuti che costituiscono l'ipofisi, e la notevole resistenza delle aderenze che, a mezzo dei vasi e dei setti connettivali, essa prende con le parti circostanti e specie col rivestimento durale della sella turcica, è agevole comprendere, con quanta frequenza sian potuti restare dei frammenti d'ipofisi negli animali operati con le manovre avanti esposte.

Sulla facilità di *Friedmann* e *Maass* nel venire a conclusioni su questioni di grave momento, basta citare il passo seguente del loro lavoro: « Zum Schluss sei noch erwhänt, dass sich uns im Lauf unserer Arbeit der Gedanke aufgedrängte, ob sich nicht das Princip unseres Vorgehens, die Freilegung der Gehirnbasis für die menschliche Chirurgie verwerthen liesse. Wir denken dabei nicht allein an die so seltenen, wenn auch diagnosticirbaren Hypophysentumoren, als vielmehr an die entzündliche Processe an der Gehirnbasis. Der tuberculösen Basilarmeningitis steht an der Gehirnbasis. Vielleicht liesse sich durch die Freilegung der Gehirnbasis und

Eröffnung der Dura dem tuberculösen Exudat Abfluss verschaffen, vielleicht auch durch Anlegung einer zweiten knochenöffnung etwas hinter der unserigen eine Drainage einleiten, oder endlich durch Einführung eines geeigneten Antisepticums direct therapeutisch einwirken ».

La facilità con la quale gli Autori propongono l'apertura della base del cranio per la via faringea, non solo per asportare l'ipofisi nei casi di acromegalia, ma anche per aprire una via agli essudati nei casi di tubercolosi della base, per porre un drenaggio o per iniettare sostanze antisettiche nella cavità cranica, prova, almeno, che essi non riconoscono la gravità del pericolo che rappresenta la comunicazione tra la cavità della bocca e della retrobocca, e la cavità del cranio.

Grave pericolo non soltanto facilissimo a comprendere e prevedere; ma dimostrato dagli esperimenti di quanti hanno aggredita l'ipofisi per la via faringea, e così universalmente riconosciuto che quanti chirurghi si son dichiarati favorevoli, *extrema ratio*, all' asportazione dell' ipofisi nell' acromegalia, come *Caton*, *Paul*, *Keer*, *Eshner*, *Giordano*, *Caselli*, hanno indicate varie vie, escludendo sempre la boccale.

Le ricerche fatte, più tardi, dal solo *Friedmann* vennero eseguite nuovamente su gatti, e con gli stessi criterî ora rilevati.

Lo Monaco e *van Rynberk* sperimentarono, su cani e gatti, con un metodo analogo a quello adoperato da *Gley*.

Il metodo consisteva nel fare una breccia ossea sulla superficie cranica, al punto di mezzo di una linea trasversale che dalla parte anteriore del padiglione di un orecchio andava a quello del lato opposto, aprire la dura madre lateralmente al seno longitudinale, e introdurre lungo la gran falce del cervello un piccolo strumento a sottile e lungo manico metallico, avente l' estremità inferiore ricurva e foggiata a cucchiaino con margini ottusi.

Questo piccolo strumento, con la sua parte concava rivolta verso la falce, veniva abbassato perpendicolarmente fino alla base del cervello, dopo aver perforato il corpo calloso e l'infundibulo, e si faceva infine penetrare nella sella turcica.

Allora si imprimeva al manico del cucchiaio un movimento uguale ad un quarto di giro, in guisa che la parte concava dello strumento penetrasse meglio nella cavità della sella turcica, e si manovrava in modo da schiacciare e ridurre in poltiglia l' ipofisi.

Il tentativo, di distruggere l' ipofisi secondo le indicazioni di *Lo Monaco* e *van Rynberk*, incontra gli ostacoli rilevati da *Gley* adoperando lo stesso metodo; a proposito del quale egli confessò che se si opera con cautela, non si riesce neanche a ledere gravemente l' ipofisi, e se si opera energicamente si determinano lesioni mortali. Difatti *Lo Monaco* e *van Rynberk* perdettero entro 48 ore dall' operazione, e spesso nelle prime 24 ore, 28 animali su 49 per emorragia o per shock.

Ma a parte la percentuale così alta di casi ad esito letale immediato all' atto operativo, dovuta al metodo ora esposto, si deve riconoscere che esso non può procurare una vera distruzione completa dell' ipofisi.

Nell' operazione di *Lo Monaco* e *van Rynberk* l' ipofisi se capita tra la concavità del cucchiaio e le pareti della sella turcica, viene in parte ad esser difesa dallo stesso strumento; poichè quella porzione dell' organo, che resta nella cavità del cucchiaino, non può essere fortemente schiacciata contro le pareti della sella turcica. Se l' ipofisi capita tra lo strumento, fuori di questo, e le pareti della sella può essere frammentata, spappolata per la sua tenue consistenza; ma essa non viene distrutta, perchè, non corrispondendo perfettamente la superficie dello strumento a quella della sella, restano sempre degli spazî, ove frammenti dell' ipofisi possono trovar posto, attecchire e continuare nella loro funzione.

Sul riguardo *Lo Monaco* e *van Rynberk* scrissero: « All' obiezione se lo spappolamento della glandola equivalga all' asportazione di essa, noi rispondiamo affermativamente, e di tale opinione doveva essere anche *Gley* quando operò i suoi conigli. È naturale che l' organo spappolato, giacente come corpo estraneo nella base del cervello finisce con la necrosi ed il riassorbimento dei suoi elementi, nè, d' altra parte, questo tessuto riassorbito può, secondo noi anche in

base alle esperienze già citate, produrre un' immunità contro la cachessia da ipofisi. Anche se la producesse, essa immunità dovrebbe essere di ben breve durata ».

Ma quello che ai due Autori sembra naturale, circa la scomparsa dei frammenti dell' ipofisi, è contradetto da molti fatti.

In vero basta ricordare che i 5 animali (2, 9, 14, 35, 42) utilizzati nella conclusione da *Lo Monaco* e *van Rynberk*, morirono o furono sacrificati rispettivamente dopo 50, 9, 86, 55, 46 giorni; mentre esistono in letteratura casi di animali operati di ipofisiectomia, nei quali sin 216 giorni dopo l' operazione furono trovati residui della ghiandola pituitaria con struttura normale.

Nell' esperienza 43ª di *Caselli* il cane venne sacrificato trascorsi 72 giorni dall' operazione; all' autopsia nel luogo, occupato normalmente dall' ipofisi, fu trovato un tessuto fibroso, nel quale coll' esame istologico vennero riscontrati residui di ghiandola ipofisaria, costituiti da cellule coi caratteri di elementi ghiandolari funzionanti.

Dalla Vedova negli esperimenti 4, 13, 21, nei quali credeva di aver praticata l'asportazione totale dell' ipofisi, su cani che aveva sacrificati rispettivamente dopo 216, 95, 169 giorni, potè constatare all' esame microscopico la presenza di avanzi di ghiandola pituitaria, i quali avevano i caratteri di residui funzionanti.

Niente esclude quindi che negli animali operati da *Lo Monaco* e *van Rynberk* per il processo operatorio adoperato, siano rimasti, nella sella turcica o nelle parti vicine, frammenti d' ipofisi, i quali abbiano attecchito e continuato nella loro funzione.

Per escludere questa evenienza, gli Autori avrebbero dovuto esaminare microscopicamente i tessuti della regione operata; invece dalla loro pubblicazione appare che, solo nell' esperienza seconda fecero l' esame istologico del tessuto fibroso trovato sul contorno della sella turcica.

Pirrone operò su cani seguendo il primo metodo di *Caselli*, cioè, il metodo che questi fu costretto ad abbandore dopo 19 esperimenti inutili.

Anche nelle ricerche di *Pirrone* manca la sicurezza che l'asportazione dell'ipofisi sia stata veramente completa; di fatti non venne mai eseguito l'esame microscopico dei tessuti della sella turcica e delle vicinanze di questa.

Pirrone, più volte, all'autopsia trovò nella sella tessuto cicatriziale neoformato e aderenze tra l'infundibulo e la sella stessa. Non va, quindi, passato sotto silenzio che, appunto nel tessuto di cicatrice occupante la sella turcica e nei tessuti neoformati che stabilivano le aderenze, *Dalla Vedova* trovò sempre avanzi dell'ipofisi, allorchè egli praticò l'esame istologico.

Dalla Vedova sottopose alla ipofisiectomia 25 cani seguendo la via orale, giusta il metodo modificato da *Caselli*, da lui perfezionato con la determinazione di punti anatomici più precisi, e con la facilitazione della distruzione del tavolato interno nel praticare la breccia cranica.

Anche a questo ricercatore il metodo sopra cennato, per la comunicazione tra cavità del faringe e cavità del cranio, cagionò la perdita di molti animali (11 su 25) per infezione.

Dalla Vedova pubblicò due note, le conclusioni delle quali sono discordi, anzi opposte. Nella prima nota l'Autore riferì che, dei suoi animali operati uno soltanto da ringhioso divenne apatico e dimagrò notevolmente; mentre per tutti gli altri non rilevò mai nessun fatto che ricordasse, neppur lontanamente, quel corteo sintomatico, che caratterizzerebbe per taluni la così detta cachessia ipofisiopriva.

Dalla Vedova per l'assenza di ogni fenomeno morboso, per aver visto l'ipofisi al momento dell'asportazione, per averne notata macroscopicamente la mancanza nei cani 13 e 15 sezionati, si credette autorizzato a concludere, nella prima comunicazione, che il cane può sopravvivere e godere del più completo benessere dopo l'ablazione totale dell'ipofisi.

In seguito *Dalla Vedova* portò un diligente controllo microscopico ai risultati dell'autopsia, esaminando su tagli in serie tutto il basi-sfenoide dei cani sopravvissuti all'operazione; dopo ciò, come ho già esposto, egli modificò le sue vedute, perchè lo studio istologico dimostrò che, in nessuno dei cani l'ablazione della ghiandola pituitaria era riuscita veramente completa.

A causa dei risultati dell' esame istologico, *Dalla Vedova* negò ogni valore agli esperimenti dai quali aveva tratto le prime conclusioni. Egli si decise, invece, ad attribuire grande importanza ad altri 4 casi, nei quali gli animali eran venuti a morte senza causa palese, e dichiarò che le sue ricerche in luogo di infirmare le conclusioni da precedenti sprimentatori emesse (*Vassale* e *Sacchi*, *Cyon*, *Caselli*) recavano ad esse nuova conferma.

Queste nuove conclusioni di *Dalla Vedova* sono fondate su 4 casi per i quali sono ammessi due dati essenziali: ablazione totale dell' ipofisi, e mancanza di fatti che spiegassero la morte. Procurerò dimostrare quale valore sia giusto dare a questi dati importantissimi, negli esperimenti in discorso.

Anzi tutto per quel che concerne i criterî per considerare l' asportazione dell' ipofisi come completa, a me pare si possa ritenere veramente tale, solo quando l'esame microscopico di tutti i tessuti della regione operata dimostri l'assenza di ogni avanzo d' ipofisi. Così evidentemente giudica lo stesso *Dalla Vedova*, allorchè ritira le sue prime conclusioni, riguardanti casi in cui vennero trovati residui dell' organo valutabili solamente in micromillimetri.

Ma nella seconda nota *Dalla Vedova* considera come completa l' asportazione nei cani 1, 14, 16, 23, ed attribuisce ad essa la morte degli animali, si può affermare, senza esserne sicuro avendo egli omesso quell' esame del basi-sfenoide, che a lui stesso era risultato indispensabile.

Quanto all' altro dato, che all' autopsia, cioè, non risultò la causa della morte dei cani 6, 14, 16, 23, devo rilevare che nella prima nota e nel protocollo degli esperimenti, pubblicato nella seconda nota, si trovano alcune notizie, le quali possono illuminare circa la morte degli animali.

Nella prima nota a pagina 10, ove è indicata la cagione della morte dei diversi cani, si legge: « Esperienza XVI. Infezione generale (?), artrosinovite acuta della carpo-metacarpica sinistra »; « Esperienza XXIII. Assideramento ».

Maggiori notizie si ricavano dal protocollo degli esperimenti, nel quale si trova per l'animale sedicesimo della serie:

« Esperienza XVI. 5 gennaio. Zoppica, ha una escoriazione nella gamba anteriore sinistra: enfiata l'articolazione radio-carpica relativa. Rifiuta il cibo. 6 gennaio. Rifiuta il cibo. L'enfiagione dell'articolaziane radiocarpica si è diffusa a tutto l'arto. 7 gennaio. Rifiuta il cibo. 8 gennaio. Si trova morta. All'autopsia si trova: Dura normalmente tesa. Estratto l'encefalo si constata l'assenza dell'ipofisi. L'infundibolo si prolunga in una massa di aspetto gelatinoso, che si immette nella breccia della sella turcica non completamente chiusa. La breccia palatina è cicatrizzata. Nulla a carico della base, nè dell'encefalo, nè del midollo. Reni e glomeruli congesti, circondati da sostanza corticale grigio-giallastra, non aumentata. Polmoni cosparsi da piccoli noduli rosso-grigiastri con scarsi fatti reattivi delimitanti. Sinovite fibrino-purulenta della radio-carpica sinistra. Si fissano in *Müller* encefalo, midollo (sezione cervicale), reni e soprarenali, tiroidi e paratiroidi. L'esame microscopico mostra una nefrite acuta ».

Dati questi reperti mi pare che l'autopsia dia ragione della morte di un animale, in cui ha mostrato l'esistenza di un'artrosinovite fibrino-purulenta, di una nefrite acuta e di lesioni polmonari.

Per l'animale ventitreesimo risulta che, mentre era in perfetto stato di salute, esso morì inaspettatamente in una notte nella quale la temperatura nel canile fu molto bassa. Riguardo a questo cane nella prima nota di *Dalla Vedova*, a pagina undici, si legge: « alla sezione si riscontrarono alterazioni simili a quelle che sono descritte negli animali morti assiderati, (e convien notare che la morte era avvenuta nella notte dal 13 al 14 gennaio, nella quale la temperatura era scesa al disotto dello 0) ».

Dunque anche in questo caso trattandosi di un cane in perfetta salute dopo 21 giorni dall'operazione, il quale morì improvvisamente in una notte a temperatura bassissima e presentò all'autopsia le lesioni degli animali morti per assideramento, non mi sembra si possa affermare che, l'autopsia non lasci neanche sospettare la causa della morte, e si debba esclusivamente e ragionevolmente pensare all'aboli-

zione della funzione ipofisaria; difatti nella prima nota lo stesso *Dalla Vedova*, in base all'autopsia, aveva segnato come motivo della morte del cane ventritreesimo: « assideramento ».

Per il cane quattordicesimo si apprende dal protocollo, che esso morì dopo essersi prontamente ristabilito dall'operazione, e mentre il 1° dicembre era vivace, il 2 rifiutò il cibo ed il 3 venne trovato morto. Per questo animale, in cui dopo 3 giorni dall'operazione non si notava più nessun disturbo, la morte avvenne così rapidamente, da render difficile attribuirla ad abolizione della funzione di un organo, che si afferma asportato completamente da 20 giorni, senza che in tutto questo tempo l'animale stesso avesse sofferto o avesse presentato il minimo indizio della così detta cachessia ipofisiopriva.

Dei 4 casi, sui quali *Dalla Vedova* eleva le conclusioni della seconda nota, resta quello segnato col numero 6.

Il cane sesto visse 29 giorni dopo l'atto operativo: operato il 28 ottobre si rimise presto dall'operazione, tanto che il primo novembre era « vivace, vorace », il 15 continuava ad essere in buone condizioni « vivace, festoso, vorace, ben nutrito ». Il 18 novembre le condizioni cambiarono col manifestarsi di una fistola palato-faringea; ed il 22 novembre l'animale morì. All'autopsia fu trovato un versamento ematico sottodurale nella porzione cervicale del midollo.

Senza tener conto di questo versamento, per ritener negativa l'autopsia anche in questo caso si dovrebbe trascurare la esistenza della fistola palato-faringea, la cui comparsa coincise col repentino cambiamento delle condizioni dell'animale.

Di fronte ai casi così incerti nei quali la morte degli animali è attribuita all'asportazione dell'ipofisi, supposta completa, si trovano i casi 4, 13, 21 dello stesso *Dalla Vedova*, nei quali i cani vennero sacrificati dopo 121, 95, 60 giorni mentre erano in condizioni di salute normali; e, come avanti ho esposto, all'esame microscopico in questi casi vennero riscontrati avanzi della ghiandola pituitaria di pochi micromilli-

metri, tuttavia i 3 cani non avevano presentato alcuna deviazione funzionale in vita ed alcuna lesione anatomica all'autopsia, all'infuori, s'intende, delle lesioni operatorie.

* * *

Secondo mi era proposto, ho riassunto con larghezza le ricerche fatte sinora sulla distruzione e sull'asportazione dell'ipofisi, per mostrare in quali condizioni esse sono state eseguite, e stabilire quindi quali sono le cause dei risultati contradittorî più volte notati.

Dall'esame delle varie esperienze sorge evidente che, per determinare l'importanza della funzione ipofisaria e per riconoscere la necessità o meno di essa, è indispensabile compiere la distruzione totale dell'ipofisi con un procedimento, che eviti le complicanze, specie quelle infettive, e limiti le gravi lesioni collaterali; ed è inoltre indispensabile assicurarsi, con ricerche microscopiche, che l'asportazione o la distruzione dell'organo sia realmente completa.

I metodi operatorî impiegati nello studio in discussione si possono compendiare in 3 principali: il metodo della via faringea, preferito da *Dastre*, *Marinesco*, *Vassale* e *Sacchi*, *Gatta*, *Cyon*, *Gaglio*, *Caselli*, *Friedmann* e *Maass*, *Friedmann*, *Pirrone*, *Dalla Vedova;* l'attacco per la volta del cranio attraverso il corpo calloso e l'infundibulo, prescelto da *Gley*, *Lo Monaco* e *van Rynberk;* la via della fossa sfenopalatina, tentata ed abbandonata da *Caselli*, e seguìta dopo da *Pirrone*.

Precedentemente ho indicato quali e quanti pericoli ed inconvenienti implichino tutti e tre questi metodi.

Nelle mie ricerche quindi, mi son valso di un metodo, che raggiungendo lo scopo di distruggere l'ipofisi, non ha i difetti lamentati; inoltre ho tenuto ad accertarmi se dell'ipofisi non fossero rimasti avanzi anche minimi.

Ciò mi parve necessario tanto nei casi in cui sacrificai gli animali dopo lunga sopravvivenza, per poter affermare che essi eran rimasti in vita malgrado la distruzione veramente completa dell'ipofisi; quanto anche nei casi in cui gli animali

perirono dopo l'operazione, per non affermare, come qualche volta è accaduto, che gli animali eran morti per distruzione od asportazione dell'ipofisi, che sembrava totale all'autopsia, ma che tale non era all'esame microscopico.

Infine non trascurai, nei casi opportuni, di praticare prove batteriologiche, per aver dati adatti a stabilire la causa della morte di animali operati.

Per distruggere l'ipofisi in breve tempo, senza demolizioni gravi ed estese e senza probabilità d'infezione, operai sui polli; perchè questi animali, nei quali riuscî facilmente a praticare il metodo adottato, hanno l'ipofisi notevolmente sviluppata e non sono mai stati utilizzati per la ricerca presente.

Ecco come io procedeva [1]: fissato sul tavolo l'animale, facendolo poggiare sul dorso e mettendone in estensione il collo, asportava le penne sul collo e sulle regioni sopra e sotto-ioidee. Indi, disinfettata la cute, osservando le norme dell'asepsi e dell'antisepsi, praticavo un taglio di 2–3 centimetri; il quale anteriormente partiva dalla superficie cutanea corrispondente al pavimento della bocca, e posteriormente terminava a livello dell'angolo dell'arcata mandibolare. Questa incisione decorreva tra la linea mediana della regione posta al disopra dell'apparecchio cartilagineo ioideo, ed il margine della corrispondente porzione orizzontale dell'arcata mandibolare.

Incisi i tessuti cutanei apparivano dei vasi, che si trovavano parallelamente al taglio e lateralmente ad esso, rimanendo tra l'incisione e l'arco mandibolare; era facile spostare ancora più all'esterno arteria e vene mandibolari, e rispettarle. L'arteria tracheale che, spiccatasi dalla mandibolare passava quasi perpendicolarmente all'incisione ed al campo d'operazione, veniva recisa tra due legature, in guisa da evitare ogni emorragia.

Divaricati i margini della incisione delle parti molli trovavo una doccia triangolare, limitata all'esterno dal muscolo

---

[1] Per la parte anatomica ho seguito: Vogt et Young, *Traité d'anatomie comparée pratique.* Reinwald, Paris, 1891.

milo-ioideo, all' interno in superficie dal laringe e dalla trachea, in profondità dal faringe o retrobocca e dall'esofago; il fondo di questa doccia restava occupato dai muscoli genio-iodei (anteriore, medio e posteriore) e stilo-iodeo. Per avere un campo più ampio, incidevo questi piccoli muscoli del fondo della doccia detta.

Ciò fatto con una tenta seguiva agevolmente le pareti del faringe, facilissime a riconoscere, e scendeva lungo esse sino alle parti retrostanti: cioè, in basso le prime vertebre cervicali, in alto la superficie esterna della base del cranio. Sempre con la tenta saliva lungo la parete del faringe verso la base cranica, scollava su un lato il faringe stesso e raggiungeva nella linea mediana lo sfenoide basilare.

Quest'osso rappresenta un punto di repere fondamentale, ed è per la sua topografia facilmente riconoscibile. Esso si trova sulla linea mediana e sta all' innanzi dell' occipital basilare, che ha un' ampia superficie pianeggiante; la quale in corrispondenza dei punti di mezzo dei suoi margini, anteriormente e posteriormente, ha due tubercoli: in dietro il condilo dell' occipito-basilare, che prende rapporto con la prima vertebra cervicale, in avanti un tubercolo, cui si attacca la cupola del faringe, sovrastante come un piccolo promontorio la porzione centrale dello sfeno-basilare, che gli sta innanzi.

Per trovare questa tuberosità, posta dietro la porzione centrale dello sfeno-basilare, scorrevo dolcemente con la punta della tenta sul margine anteriore dell' occipital basilare, ossia in corrispondenza del punto medio di una linea, che univa gli angoli dell' arcata mandibolare. Stabilito il punto occupato dalla parte centrale del basi-sfenoide, operando, ad esempio, sul lato destro, allontanavo verso sinistra la cupola del faringe, spostandola moderatamente e solo nella sua parte più alta per non disturbare la respirazione, servendomi di un divaricatore; il quale valeva anche a proteggerla dagli istrumenti, da me adoperati successivamente.

La perforazione dello sfenoide basilare era facile e rapida; perchè esso nella parte media ha piccolo spessore, essendo sca-

vato all'interno da un infossamento, il quale rappresenta la sella turcica, destinata ad accogliere l'ipofisi.

Per aprire lo sfeno-basilare, data la ristrettezza del campo, non ho trovato conveniente impiegare sgorbie, o trapani; invece, grazie allo spessore assai scarso da attraversare, mi tornava comodo il termocauterio.

Un termocauterio ad ago portato al calor rosso, rapidamente, perforava il sottile strato osseo, come avvertiva ad un certo momento la mancata resistenza. Lo strumento appena scontinuato lo sfenoide-basilare penetrava nella sella turcica, ove era trattenuto qualche tempo, spingendolo lievemente affinchè investisse l'ipofisi, la quale così restava carbonizzata.

Compiuto questo tempo dell'operazione allontanavo il divaricatore piatto, che proteggeva e spostava la volta del faringe precedentemente scollata; e, con un punto dato tra muscolatura del faringe e muscoli inseriti alla base del cranio, rimettevo la detta porzione del faringe nella primitiva posizione. Dopo di che passavo alla sutura dei piani superficiali, e stendevo del collodion sulla incisione suturata.

In questo modo l'operazione, come risulta dalla descrizione, è sempre condotta fuori della cavità del faringe, e, con le dovute cautele, risparmia le complicazioni infettive endocraniche presso che in tutti i casi. Il trauma è limitato alla incisione dei muscoli genio-iodei e milo-iodeo, allo scollamento di un tratto della parte alta del faringe ed alla perforazione del cranio.

L'emorragia molto spesso è scarsa, e talora compare solo allo scollamento del faringe; il quale in qualche caso è reso meno facile dalla presenza di un cordoncino fibroso racchiudente dei vasi, la cui rottura dà quindi emorragia, che, però, si può arrestare col tamponamento mediante piccolissimi batuffoli. Talvolta il sangue compare alla perforazione del cranio, ed anche in questo caso si provvede come sopra.

Il cordoncino fibroso sopra menzionato rappresenta un particolare anatomico della regione di operazione ed è per ciò giusto ricordarlo: esso di solito va dal fondo della sella turcica alla cupola del retrobocca, restando così teso tra il connettivo sotto faringeo e la dura madre, nell'interno

di un canale osseo che attraversa, di solito a tutto spessore, lo sfenoide basilare. Qualche volta il cordoncino parte dalla dura madre della sella, si avanza nello sfenoide e si ferma nel corpo di esso.

Questo canale cranio-faringeo è stato interpetrato come traccia del passaggio, attraverso la base cranica, degli elementi da cui deriva il lobo ghiandolare dell'ipofisi, ed è stato descritto nell'uomo e negli animali.

Nell'uomo il condotto cranio-faringeo è stato studiato da *Luschka*, *Dursy*, *Landzert*, *Romiti*, *Suchannek*, *Killian*, *Giacomini*, *Rossi*, *Küss*, *Caselli*, *Rizzo*, *Sokolow*.

La frequenza con la quale esso è stato riscontrato nell'uomo varia a seconda degli Autori, e la differenza delle cifre riportate dipende sopra tutto dall'età degli individui, cui appartenevano i crani esaminati. Risulta, infatti, dalle ricerche di *Landzert* e di *Escat*, che il canale cranio-faringeo si trova regolarmente nei feti ai primi mesi; dopo s'inizia il processo di obliterazione, che qualche volta non è ancora completo alla nascita.

Negli animali il canale-cranio faringeo è stato notato da *Micluco-Maclay*, *Dursy*, *Parker*, *Müller*, *Froriep*, *Romiti*, *Suchanneck*, *Maggi*, *Sokolow*. Dalle ricerche dei quali deriva che, il canale cranio-faringeo negli animali si trova con maggior frequenza che nell'uomo.

Nelle mie ricerche avendo notato il detto canale 86 volte su 40 polli, posso affermare che in questi animali, esso esiste quasi sempre e spesso completo.

Quanto al cordoncino, che occupa il condotto cranio-faringeo, gli Autori sono concordi nel descriverlo come costituito da tessuto fibroso, racchiudente piccoli vasi anteriosi e venosi.

Anche nei polli quel cordone è costituito da tessuto connettivo fibroso, compatto, povero di elementi cellulari; i quali sono nel maggior numero disposti intorno ai piccoli vasi compresi tra i grossi fasci connettivali.

In alto il tessuto principale fibroso si confonde con quello della dura madre, che riveste la sella turcica; in basso o termina in un'estremità rotondeggiante entro il condotto incompleto, o raggiunge il connettivo retro-faringeo con un estremo sferico, senza contrarre intimi rapporti coi tessuti vicini.

Circa gli animali sottoposti alla distruzione dell'ipofisi mi tocca ora esporre che, col metodo avanti descritto, dal 25 giugno al 6 luglio 1904, operai 40 fra giovani galli e galline; il metodo risultò semplice e rapido non richiedendo più di 20 a 30 minuti, di guisa che in una sola seduta mi fu possibile operare più animali.

Dei 40 polli operati 6 morirono durante l'operazione:

2 per asfissia dovuta allo spostamento laterale, eccessivo delle prime vie respiratorie; 4 per emorragia, comparsa 1 volta nello staccare la cupola del faringe, e 3 volte nella perforazione della a base cranica. Altri 5 polli morirono breve tempo dopo l'atto operativo: 2 entro le ventiquattro ore per trombosi delle arterie cerebrali (provenienti dalla carotide interna); gli altri 3 per infezione endocranica, dovuta in 2 casi a stafilococco ed in 1 caso a streptococco piogeno, la morte di questi 3 animali avvenne rispettivamente dopo 7, 8, 10 giorni dall'operazione.

In complesso, per le cause sopra indicate, soccombettero durante l'operazione o poco appresso 11 animali.

I 29 polli restanti vennero sacrificati dopo 4 mesi: in 8 l'autopsia dimostrò che l'ipofisi non era stata lesa, essendo caduto il termo-cauterio fuori della sella turcica, ledendo talvolta i nervi ottici o il chiasma, talaltra il tratto e i lobi ottici, od infine le porzioni laterali del cervelletto o flocculi.

Per questi casi l'autopsia spiegò anche i disturbi presentati in vita dagli animali, consistiti in alterazioni di vario grado della vista, sino alla cecità completa, o in movimenti di rotazione sull'asse del corpo, durati diversi giorni.

Nei 21 animali restanti venne riscontrato che, 10 volte l'ipofisi era stata solo parzialmente lesa. L'organo in questi casi si presentò di forma più o meno irregolare e di volume più o meno ridotto a seconda dell'entità della lesione. Questa talvolta interessò dell'ipofisi solamente la porzione ghiandolare; la quale nei polli, essendo più sviluppata, riveste in avanti ed in basso la porzione nervosa; talaltra le lesioni furono così notevoli che solo ad un esame attento, si poterono riconoscere gli avanzi dell'ipofisi.

In 11 casi all'autopsia l'ipofisi parve totalmente distrutta, e non fu possibile riscontrare macroscopicamente alcun residuo per quanto piccolo di essa: in 3 di questi casi l'infundibolo presentò un'estremità libera lievemente rigonfia; negli altri notai nella sella turcica un tessuto biancastro, il quale faceva corpo con la dura madre, di cui sembrava un ispessimento, e frequentemente contraevà aderenze con la sostanza cerebrale della base dell'encefalo.

Il breve e ristretto forame, per il quale era passato il termo-cauterio, apparve sempre occupato da tessuto neoformato di aspetto e consistenza ossea.

In seguito esporrò minutamente i risultati dell'esame istologico, che venne praticato tanto nei casi di ipofisi parzialmente distrutte, quanto nei casi in cui all' autopsia l'ipofisi sembrava del tutto distrutta; e fu esteso a tutti i tessuti della regione operata (faringe, basisfenoide, sella turcica, base dell'encefalo), alle ghiandole dette a secrezione interna, al fegato, al pancreas, ai reni, ai testicoli, alle ovaie, al midollo spinale ed alla corteccia cerebrale.

Conviene, però, dir subito che, l'esame microscopico ridusse i casi di distruzione totale dell' ipofisi da 11, quanti avevano stabiliti le accurate autopsie, a 4; poichè la ricerca istologica svelò 7 volte avanzi dell'organo.

Riassumendo dei 40 polli operati, morirono 11: per asfissia 2 (7, 12), per emorragia 4 (3, 14, 17, 23), per trombosi 2 (20, 33), per infezione 3 (5, 18, 22); vennero sacrificati, dopo 4 mesi, 29 polli, e tra questi l'ipofisi apparve illesa e furono riscontrate lesioni di altri organi in 8 (1, 9, 11, 16, 23, 25, 26, 36); l'ipofisi fu lesa parzialmente in 10 (2, 4, 8, 15, 27, 31, 32, 34, 37, 40); sembrò macroscopicamente che l'ipofisi fosse stata distrutta completamente in 11 (6, 10, 13, 19, 21, 24, 28, 30, 35, 38, 39), ma l'esame istologico portò il numero dei casi di distruzione completa dell' ipofisi a 4 (19, 24, 35, 38). I fatti principali osservati negli animali operati furono i seguenti: dopo l' operazione quasi tutti gli animali presentavano abbattimento, si lasciavano avvicinare, spingere od afferrare, senza tentar di allontanarsi e senza reagire in altro modo; spesso tenevano le ali rilasciate, abbandonate ai lati del corpo, si reggevano sulle gambe piegate con il collo curvo e la testa bassa, restando a lungo immobili o muovendosi poco e lentamente; parecchi degli animali operati rifiutavano da principio gli alimenti, e talvolta non prendevano cibo per qualche giorno. Oltre questi fenomeni in alcuni polli vennero riscontrati i disturbi della visione e dei movimenti riferiti precedentemente, e spiegati dalle lesioni rilevate all'autopsia.

Però tanto l'abbattimento, l'apatia, la tendenza all'immobilità, quanto l'anoressia man mano si attenuarono e scomparvero, entro una settimana circa dall'operazione. Trascorso il quale tempo e per abitudini e per aspetto gli animali operati non apparvero differenti da quelli non operati; ad eccezione di taluni nei quali, pur mancando ogni fenomeno caratteristico, lo sviluppo non fu notevole.

I sintomi morbosi osservati furono, dunque, transitorî, vennero riscontrati sia a carico degli animali nei quali la distruzione dell'ipofisi era stata veramente completa, sia a carico di quelli nei quali l'ipofisi era stata lesa parzialmente od era rimasta integra.

Quindi non si possono riferire ad abolizione della funzione ipofisaria i fenomeni anzi detti, i quali, d'altronde, dipendevano da cause evidenti.

Di fatti la difficoltà della deglutizione nei primi giorni successivi all'operazione, per il dolore dovuto allo scollamento del faringe ed all'azione del termo-cauterio, spiega l'astensione dal cibo notata nei primi tempi. L'operazione stessa con l'incisione delle parti molli, la perforazione della base del cranio e la perdita di sangue, dà ragione dell'abbattimento in cui caddero dapprima molti animali, ripeto, tanto in casi nei quali la distruzione era riuscita, quanto in altri in cui l'ipofisi era illesa.

Avanti ho indicati quali furono gli organi ed i tessuti sottoposti alla ricerca microscopica, ora accennerò brevemente alle modalità seguìte ed ai risultati ottenuti.

Delle parti ossee (basi-sfenoide) venne prima fatta la fissazione e la decalcificazione, poscia l'indurimento e l'inclusione in paraffina; i tagli in serie furono colorati coi metodi comuni al carminio, carminio ed acido picrico, emallume ed eosina, ematossilina ed eosina. I varî organi da esaminare vennero fissati in alcool, o in soluzioni di bicromato potassico, induriti, inclusi, sezionati al microtomo ed infine colorati coi metodi or ora cennati.

Nell'intento di rendere più chiare le modificazioni di

struttura riscontrate, premetterò pochi appunti sommarî sulla struttura normale dell' ipofisi dei polli e sulle principali quistioni, che ad essa si riferiscono.

Per ricerche precedenti ebbi motivo di studiare la struttura dell' ipofisi su 46 polli normali, e di constatare che essa è così fatta: Il lobo anteriore o ghiandolare è circondato da una capsula connettivale, dalla quale partono dei setti che si spingono nel corpo di esso, percorrendolo in varia direzione, e anastomizzandosi tra loro delimitano spazî losangici, rotondeggianti, oblunghi entro cui sono racchiuse le cellule ghiandolari.

Gli accumuli degli elementi secretori formano in molti punti dei veri cordoni cellulari, non lasciando scorgere alcun lume; mentre in qualche punto la disposizione di essi ricorda quella degli ordinarî tubuli od alveoli ghiandolari, per la presenza di piccoli spazî centrali, allungati o sferici.

Le cellule sono differenti per più particolari. Quanto alla forma ed alla grandezza esse variano molto da elemento ad elemento: si trovano, difatti, cellule poligonali o cubiche accanto ad altre di forma cilindrica o irregolare; in generale gli elementi cellulari sono piccoli, e così anche i nuclei quasi sempre rotondeggianti, ricchi di cromatina e intensamente colorati.

Quanto all'affinità per le sostanze coloranti adoperate (ematossilina ed eosina) si possono distinguere cellule, il cui citoplasma assume difficilmente il colore, e cellule che si colorano facilmente.

Le prime sono evidenti pel nucleo, che spicca in un corpo cellulare rimasto del tutto o quasi non tinto. Le seconde sono rappresentate, presso che esclusivamente, da cellule il cui citoplasma è costituito da finissimi granuli colorati dall'ematossilina, distribuiti di solito uniformemente e strettamente vicini; altre poche son rappresentate da rare cellule con nucleo sferico, circondato da citoplasma racchiudente granuli colorati dall'ematossilina e granuli tinti dall'eosina, ovvero grosse zolle omogenee leggermente splendenti, fortemente colorate dall'eosina.

In generale la ghiandola ipofisaria dei galli presenta cordoni od alveoli costituiti da cellule a protoplasma granuloso, colorato dall'ematossilina, mentre sono assai scarse le cellule contenenti sostanza eosinofila.

Sparse qua e là nel lobo ghiandolare si trovano piccole cavità cistiche, limitate da un sottile strato connettivale, e rivestite da cellule cilindriche provviste di lunghe ciglia colorate dall'eosina, come il citoplasma finamente granuloso, disposto intorno ad un nucleo allungato, ricco di cromatina. Nello spazio racchiuso in queste cavità cistiche, spesso non si nota alcun contenuto; qualche volta invece si trovano ammassi di finissimi granuli tinti dall'eosina, o di piccoli corpi sferici, come gocciole, trasparenti non colorati.

I vasi, decorrenti lungo i sepimenti e le trabecole connettivali dello stroma, sono in maggior parte capillari, di solito non molto ampî, nè molto pieni di sangue.

Il lobo posteriore o nervoso è costituito fondamentalmente da sottili fibre disposte in varia direzione; sparse in mezzo ad esse si trovano cellule non molto abbondanti di forma svariata, per lo più allungata, fornite di prolungamenti numerosi, intrecciantisi con quelli di elementi vicini.

Il lobo nervoso dell'ipofisi dei polli è scavato da una cavità principale, in rapporto con quella dell' infundibulo, che si continua in altre cavità secondarie; tutte sono rivestite da numerose cellule in maggioranza a forma piramidale, con la parte piana volta verso le cavità stesse e con la parte allungata posta nel tessuto proprio del lobo, il nucleo di queste cellule è ovalare, il citoplasma granuloso.

I vasi appaiono piuttosto rari e di piccolo calibro.

Mancano, in tutto l' organo elementi simili a quelli descritti ed interpetrati da *Traina*, nell' ipofisi di cane, come cellule nervose.

Riguardo alla struttura dell'ipofisi si è lungamente discusso, e si discute ancora, per stabilire se nel lobo ghiandolare cellule cromofobe e cellule cromofile rappresentino due specie diverse, o siano l'espressione morfologica di stadî funzionali

differenti di un'unica specie di cellule. Si può affermare che, la quistione è stata agitata da tutti coloro i quali si sono occupati dell'istologia normale o patologica della ghiandola pituitaria: *Peremeschko*, *Flesch*, *Dostojewski*, *Lothringer*, *Rogowitsch*, *Stieda*, *Saint-Remy*, *Schönemann*, *Kölliker*, *Comte*, *Collina Vassale* e *Sacchi*, *Caselli*, *Benda*, *Gemelli*, *Thom*, *Torri*, *Launois*, *Moulon*, *Gentés*, *Erdheim*, *Scaffidi*, *Pirone*, *Guerrini*, *Morandi*, *Cagnetto*.

Attualmente la controversia è sempre aperta: da una parte sostengono l'esistenza di due o più distinte specie di cellule ghiandolari ipofisarie *Flesch*, *Dostojewski*, *Lothringer*, *Rogowitsch*, *Stieda*, *Schönemann*, *Thom*, *Collina*, *Schaffidi*, *Launois;* dall'altra interpetrano le varie cellule come corrispondenti a stati funzionali diversi, od a temporanea differenziazione di una sola specie fondamentale *Saint-Remy*, *Caselli*, *Benda*, *Vassale*, *Gemelli*, *Pirone*, *Morandi*, *Guerrini*.

Credo quest'ultima opinione rispondente al vero, oltre che per il fatto della comunanza dei principali dettagli di struttura, anche per il fatto, da me notato, che nelle ipofisi dei polli dopo l'asportazione delle ghiandole sessuali il numero delle cellule cromofile aumenta straordinariamente in breve tempo, mentre appare minore quello delle cellule cromofobe, senza che il numero degli elementi in cariocinesi sia proporzionale all'aumento delle cellule cromofile.

Le vescicole ad epitelio cubico o cilindrico cigliato, riscontrate nella ghiandola pituitaria da varî Autori, sono state anche recentemente interpetrate come avanzi embrionali. La genesi di esse è stata spiegata ammettendo che, gli elementi epiteliali di talune tra le vescicole ipofisarie embrionali, invece di seguire la normale evoluzione sino alla formazione degli alveoli o tubuli ghiandolari dell'ipofisi a istogenesi completa, continuino ad evolvere nello stesso senso degli elementi epiteliali del faringe nasale, diventino, cioè, cilindrici e si provvedano di ciglia.

Quanto ho ora accennato, non è privo di importanza per lo studio della struttura delle ghiandole ipofisarie da me parzialmente distrutte, e dei processi di riparazione delle lesioni di esse.

Di fatti nelle ipofisi lese dal termocauterio, al posto dei tessuti venuti a contatto o in vicinanza di questo, si trova principalmente un tessuto connettivale ancora giovane, ricchissimo di elementi cellulari a forma svariata, di solito però fusata; questi elementi son disposti in ogni senso, tra di essi si trovano rari elementi di infiltrazione parvicellulare, e numerosi vasi capillari di calibro piccolissimo ed a pareti endoteliali.

Talvolta nella massa del giovane tessuto connettivo si nota qualche accumulo di elementi poligonali, con citoplasma povero di granuli, sparso di vacuoli, e con nucleo spesso alterato.

Il più delle volte, invece, si riscontrano tra gli elementi connettivali delle cavità di forma spesso rotondeggiante, meno frequentemente oblunga. Esse esternamente sono circondate da uno a tre strati di cellule connettivali fusiformi, accostate; internamente possiedono uno strato, quasi sempre semplice, di cellule cubiche o cilindriche, adagiate sulla sottile capsula connettivale, le quali hanno nucleo sferico discretamente provvisto di cromatina, e citoplasma finamente granuloso; molte di queste cellule presentano il margine interno ornato da ciglia.

Il lume delle vescicole spesso è vuoto, talora contiene accumuli di minutissime granulazioni, talaltra infine racchiude ammassi di sfere trasparenti.

Talune di queste formazioni cave, oblunghe sono in rapporto tra loro per sezioni ristrette, intorno alle quali il connettivo è più addossato, e sembra in qualche caso stringa o addirittura interrompa il tratto di comunicazione, e divida dei tubuli in altri più piccoli.

Il riscontrare queste formazioni è frequente; in un caso (30) il tessuto connettivo, trovato nella sella turcica al posto dell'ipofisi, era sparso di tali cavità a rivestimento epiteliale cilindrico e non si notavano altre parti a struttura epiteliale. Ho compreso questo caso tra quelli di distruzione non completa dell'ipofisi, malgrado non avessi riscontrato elementi corrispondenti alle cellule ghiandolari ipofisarie propriamente dette, per la presenza di queste vescicole, non che per la

scarsa conoscenza del significato e del destino del contenuto di esse.

Un reperto simile a quelli da me riferiti ottennero *Vassale* e *Sacchi;* i quali nell'esperienza 26ª, riguardante un gatto ucciso 40 giorni dopo l'operazione, riscontrarono un residuo ipofisario composto da molte vescicole ad ampio lume, tappezzate da epitelio cubico basso, a protoplasma chiaro finamente granuloso; in più punti essi notarono anche gettoni di epitelio della stessa natura di quello che rivestiva le vescicole, molti gettoni erano cavi e presentavano delle strozzature.

Vassale e *Sacchi* definirono tale avanzo come dotato di caratteri embrionali, ed in via di attiva rigenerazione.

Secondo ho esposto precedentemente, nell'ipofisi di animali adulti e normali è facile riscontrare vescicole analoghe a quelle ora descritte per le ipofisi lese. Ho riferito inoltre che esse, in base a recenti studî embriologici di *Launois*, vengono interpetrate per gli animali normali come derivanti da abbozzi epiteliali ipofisarî, che nell'embrione non hanno seguìta l'evoluzione tipica.

Il fatto d'aver riscontrate quelle vescicole in grande numero ed in formazione, ancora dopo tempo notevole dall'operazione, rende verosimile che in mezzo all'abbondante tessuto cicatriziale gli elementi ipofisarî superstiti, fors'anco danneggiati, non trovino le migliori condizioni per una completa rigenerazione delle parti distrutte della ghiandola pituitaria.

In quattro casi, rappresentanti quelli di distruzione completa dell'ipofisi, non riscontrai nella sella turcica e nei tessuti di cicatrice elementi dell'ipofisi, di nessuna specie.

Negli altri organi esaminati: ghiandole a secrezione interna, fegato, pancreas, reni, testicoli, ovaie, midollo spinale, corteccia cerebrale, non trovai alcuna modificazione della struttura normale.

Rivolsi particolare attenzione alle ghiandole sessuali dei polli con distruzione parziale o totale dell'ipofisi; avendo constatato, con precedenti ricerche, il manifestarsi di un'ipertrofia della ghiandola pituitaria in seguito alla castrazione.

Ma nè per i testicoli nè per le ovaie rilevai notevoli variazioni di volume o di peso.

Circa la struttura, avendo fatto preventivamente lo studio microscopico di molti testicoli ed ovarî di polli normali, ho potuto notare che ordinariamente le modificazioni della struttura della parte interstiziale, alla quale è stata attribuita di recente la funzione endocrina delle ghiandole sessuali, sono strettamente legate alle modificazioni di struttura, che, in rapporto alla maggiore o minore attività, subiscono i tubuli seminiferi ed i follicoli ovarici.

Le variazioni istologiche nelle ghiandole sessuali dei polli con ipofisi lesa o distrutta non si allontanano da quelle che di solito vi apportano i varî stadî della spermatogenesi o dell'ovulazione; quindi non stimo prudente ritenere conseguenza dell'operazione subìta le solite lievi variazioni di struttura delle ghiandole sessuali esaminate.

Ho rese note le alterazioni riscontrate nell'ipofisi nei casi di distruzione parziale sperimentale; ricordo ora come non manchino nella letteratura casi di gravissime lesioni o di distruzione dell'ipofisi stessa, per processi morbosi diversi, constatati al tavolo anatomico.

In proposito si possono citare casi di gravissime lesioni dell'ipofisi per emorragia: *Brodowski*, *Eppinger*, *Anders*, *Cattel*; per ascessi: *Heslop*, *Harvey*, *Beck*; per degenerazione cistica: *Zenker*, *Weichselbaum*, *Kerr*, *Langer*, *Wolff*; per produzioni tubercolari: *Beck*; per gomme sifilitiche: *Weigert*, *Barbacci*, *Sokoloff*, *Hunter*; per tumori primitivi eterologhi, senza acromegalia, ad esempio per sarcoma, angiosarcoma, angioma: *Rosenthal*, *Hoffmann*, *Petrina*, *Handford*, *Bowlby*, *Anderson*, *Holsti*, *Hippel*, *Bornsdorff*, *Homén*, *Sutherland*, *Fraser*, *Walton* e *Cheney*, *Pechkranz*, *Cagnetto*, per fibrosarcoma melanotico: *Agostini*, per linfosarcoma: *Heusser*, per lipoma: *Weichselbaum*, *Shaw*, per teratoma: *Beck*, *White*, per tumori secondarî: *Schupfer*, *Thoinot* e *Delamare*.

In taluni di questi casi l'ipofisi era ridotta ad avanzi piccolissimi, o totalmente scomparsa. Cito qualche esempio.

Homén descrisse un tumore dell'ipofisi riscontrato nel cadavere di una donna; egli, all'esame istologico, riconobbe nel tumore un sarcoma a cellule giganti, in cui non gli fu dato rinvenire alcuna traccia di tessuto ipofisario normale.

Cagnetto illustrò un caso di sarcoma polimorfo telangettasico dell'ipofisi, nel quale il lobo ghiandolare di quest'organo era ridotto ad una sottile lamina, che non conteneva cellule cromofile, e presentava solo in piccola quantità blocchi di sostanza colloide.

Schupfer pubblicò un caso di cancro dello stomaco con metastasi in varie ossa e con distruzione completa dell'ipofisi, della quale non fu rinvenuto avanzo alcuno.

Thoinot e *Delamare* studiarono un cancro scirroso della mammella con metastasi nell'ipofisi, nella base del cranio, in un femore ed in altre ossa. All'esame microscopico l'ipofisi apparve sostituita da tessuto canceroso, sparso di piccoli focolai emorragici; il tessuto neoplastico sostituiva quello proprio dell'organo invaso, di cui esisteva solo una sottilissima benderella sottocapsulare.

Ugualmente interessanti sono i casi di distruzione completa o quasi dell'ipofisi per gomme sifilitiche.

Nel caso di *Weigert* non era riconoscibile dell'ipofisi che qualche piccolo alveolo con poche cellule. Nel caso di *Barbacci* l'esame istologico non riuscì a scoprire in nessun punto resti della struttura primitiva del corpo pituitario. Anche nel caso di *Sokoloff* solo alla periferia della gomma, sviluppatasi nell'ipofisi, venne riscontrato qualche alveolo con cellule epiteliali ipofisarie.

A questi casi di distruzione estesissima o totale dell'ipofisi riscontrati nell'uomo si può aggiungere l'osservazione di *Cyon;* il quale nei cani bernesi trovò così frequentemente atrofica in alto grado l'ipofisi, da vedersi costretto a rinunziare ad essi per i suoi esperimenti.

In molti dei casi sopra ricordati si trattò di processi a decorso rapido e talora di tumori a sviluppo rapidissimo; per ciò si è costretti ad allontanare l'ipotesi che, la mancanza di un pronto esito letale e l'assenza dei sintomi attribuiti

all' insufficienza ipofisaria siano dipesi da adattamento dell' organismo, ovvero da supplenza della funzione minorata o soppressa.

Nella maggioranza dei casi citati vennero rilevati solo i sintomi comuni di tumore endocranico, di cui talvolta fu anche diagnosticata la sede per i disturbi della visione, dovuti a compressione o ad invasione del chiasma e dei nervi ottici.

* * *

Mi resta ancora da esporre qualche notizia riguardo i 4 casi di distruzione totale dell' ipofisi.

A carico dei 4 polli, nei quali la distruzione dell' ipofisi riuscì completa, rilevai solamente che, essi non raggiunsero le proporzioni di quelli con ipofisi illesa; specialmente due per i quali la differenza in meno sul peso medio fu rispettivamente di grammi 650 e 720.

Tale risultato richiama taluni esperimenti e talune considerazioni di *Caselli*. Questi scelse dei cani gemelli di tenera età, di cui alcuni lasciò per controllo ed altri operò di ipofisiectomia. Su 18 esperimenti 1 riuscì: il cane venne ucciso dopo 56 giorni dall'operazione, durante questo tempo crebbe in proporzioni di gran lunga inferiori a quelle dell' animale di confronto. Il cane di controllo, sebbene mantenuto nelle stesse condizioni dell' operato, era stato sin dalla nascita il più piccolo ed il più tardivo della serie, tuttavia nei 56 giorni si stabilirono serie differenze a suo favore in paragone del cane operato. Di fatti i due cani gemelli differivano poco in peso al principio dell' esperimento, invece dopo 56 giorni dall'operazione, il cane operato pesava gr. 3010 e quello di confronto 3915.

Da questo esperimento il *Caselli* venne alla conclusione che, un arresto funzionale dell' ipofisi negli animali in via di sviluppo apporta un ritardo nel normale accrescimento del loro organismo.

Egli riferendosi a talune quistioni, molto dibattute, che

riguardano la fisiopatologia della ghiandola pituitaria, aggiunse che, a suo giudizio, il ritardo di sviluppo provocato col perturbamento funzionale dell'ipofisi avrebbe potuto portare un po' di luce nella quistione della patogenesi dell'acromegalia, se fosse riuscito dimostrare che, come l'ipofunzione dell'ipofisi porta l'atrofia di certi tessuti, così l'iperfunzione ne provoca invece l'ipertrofia.

Se la quistione sopra cennata fosse così semplice come è stata intesa e posta dal *Caselli*, potrei ritenere che qualche passo sia stato fatto, nella direzione da questi indicata: con la dimostrazione sperimentale dell'ipertrofia ed iperplasia della ghiandola pituitaria nei polli castrati, nei quali molti tessuti, specie quello osseo, sviluppano oltre la norma; e con le prime prove dell'arresto e del ritardo dell'accrescimento nei casi di distruzione sperimentale completa o parziale dell'ipofisi.

Ma si deve riconoscere che, grande valore per la patologia umana acquisterebbero i risultati delle ricerche sperimentali, allorquando le indagini cliniche ed anatomo-patologiche riuscissero a stabilire con più solide basi i rapporti, già da varî Autori sostenuti, da un canto tra infantilismo, microsomia ed atrofia dell'ipofisi, dall'altro tra acromegalia, gigantismo e ipertrofia dell'ipofisi.

Le ricerche di *Schönemann*, *von Coulon*, *Comte* hanno provato che in molti casi di infantilismo si riscontra atrofia dell'ipofisi, e che spesso nei casi in cui l'ipofisi appare ipertrofica, l'aumento di volume dipende da sviluppo di tessuto connettivo interstiziale, mentre realmente sono diminuiti gli elementi ghiandolari.

Raymond pubblicò un caso di infantilismo, nel quale all'autopsia fu riscontrato che, un tumore intracranico aveva distrutto l'ipofisi.

Nazari studiò un caso di grave infantilismo somatico con notevole degenerazione cistica dell'ipofisi.

Queste constatazioni sono state fatte specialmente nei casi di infantilismo senza gozzo. Nei casi di infantilismo con gozzo vi può essere ipertrofia della ghiandola pituitaria, la cui maggiore attività funzionale pare non basti a riparare i gravi

disordini del ricambio e dello sviluppo, dipendenti dalla diminuzione o dall'abolizione della funzione tiroidea.

Alla sua volta l'ipertrofia della ghiandola pituitaria notata in casi di gigantismo, da *Tamburini*, *Langer*, *Cunningham*, *Hinsdale*, *Launois* e *Roy*, ricorda l'ipertrofia con iperplasia della ghiandola pituitaria degli animali castrati, anche per ciò che avviene riguardo all'accrescimento. In effetti tanto nei giganti quanto negli animali castrati lo sviluppo straordinario è specialmente a favore dello scheletro; ed in entrambi i casi esso si deve al persistere, oltre il tempo normale, dell'attività delle cartilagini juxtaepifisarie.

La importanza dei risultati sperimentali aumenterebbe ancora nel confronto con i fatti della patologia umana, se si volesse accettare il concetto della parentela patogenetica tra gigantismo ed acromegalia, secondo l'opinione sostenuta da *Massalongo*, *Guinon*, *Souza-Leite*, *Dana*, *Bramwell*, *Hutchinson*, *Brissaud* e *Meige*, *Matignon*, *Tamburini*, *Caselli*, *Achard* e *Loeper*, *Launois* e *Roy*.

Ma allo stato attuale non è ancora giunto il momento di lasciare ogni riserbo, nell'interpetrazione di quistioni così gravi e complesse.

Certamente, come ha rilevato di recente *De Sanctis*, la clinica, l'anatomia-patologica, e la patologia sperimentale hanno accumulate molte cognizioni; le quali inducono ad ammettere che, le ghiandole a secrezione interna se spiegano influenza nel modificare il ricambio, non mancano di un'azione che si esercita sullo sviluppo; onde esse per varie ragioni sembrano regolatrici del normale, armonico accrescimento dell'organismo.

Questo fatto per la tiroide hanno dimostrato le ricerche sperimentali di *Schiff*, *Hofmeister*, *Moussù*, *von Eiselberg*, *Blum*, *Richon* e *Jeandelize*.

Per la ghiandola pituitaria i paragoni ed i rapporti verranno meglio stabiliti, quando saranno in chiaro le ragioni per le quali, in taluni casi l'ipertrofia della ghiandola pituitaria si accompagna a sviluppo superiore al normale ma armonico nelle varie parti dell'organismo, come nella castrazione

e nel gigantismo; mentre in taluni altri l'ipertrofia stessa si accompagna a sviluppo dell'organismo superiore all'ordinario ma irregolare per distribuzione ed evoluzione, come nell'acromegalia.

In verità non mancano ipotesi emesse a spiegazione di queste differenze, e non difettano quelle che con improvvisi fatti emorragici, degenerativi, o metaplasici tendono a dar ragione del fatto che, nell'acromegalia con ipertrofia della ghiandola pituitaria dopo più o meno lungo volger di tempo si avvera l'esito letale.

Ma si tratta di ipotesi, alle quali non si può attribuire grande valore, varie essendo ancora le lacune nello studio delle quistioni, che esse dovrebbero illuminare.

Quindi prima di concludere recisamente, anche riguardo alla patogenesi ipofisaria dell'acromegalia, è opportuno attendere altri dati di fatto dall'esperimento e dalla clinica.

Quanto alle ricerche sperimentali *Parhon* si è proposto, recentissimamente, di studiare su animali castrati (nei quali si verificano le condizioni favorevoli dell'ipertrofia della ghiandola pituitaria e dello straordinario sviluppo) l'effetto d'iniezioni, ripetute per lungo tempo, di estratti d'ipofisi ipertrofica di altri animali della stessa specie, precedentemente sottoposti all'asportazione delle ghiandole sessuali.

Parhon, nel modo sopra indicato, tenterà di riprodurre sperimentalmente la sindrome acromegalica, che *Cunningham* afferma aver visto insorgere, senza causa nota, in un cane.

Quanto alla clinica si potranno attendere da essa dati utili, allorchè stabilirà esattamente come si svolge il ricambio materiale negli acromegalici, e quali modificazioni di questo provoca la somministrazione degli estratti ovarici o testicolari.

Sinora i dati in proposito sono scarsi; tuttavia è da citare il caso di *Napier*, il quale trattando una donna acromegalica, sul principio della malattia, con estratti ovarici ottenne risultati favorevoli.

* * *

Facilmente si rileva, da quanto precede, che ancora esistono molte incertezze sulla fisiopatologia dell'ipofisi, e sulle quistioni che vi si connettono. Di conseguenza volendo concludere su dati di fatto, mi limito alle seguenti brevi proposizioni.

I polli sopravvivono alla distruzione totale dell'ipofisi; in questi animali, quindi, la funzione ipofisaria non è indispensabile per la vita.

I disturbi immediati alla distruzione totale o parziale dell'ipofisi nei polli non sono caratteristici, e trovano giusta spiegazione nell'atto operativo. Disturbi tardivi tipici in generale mancano; negli animali giovani ho notato un ritardo o un arresto di sviluppo, questo fatto però, con piena sicurezza, potrà esser messo in rapporto unico e costante con la lesione o la distruzione dell'ipofisi, solo, dopo constatazioni più numerose.

Roma, settembre 1905.

Letteratura.

HORSLEY, On the function of the thyroid gland. (Proceed. of the r. soc. of London, 1884).

HORSLEY, Relation of the thyroid gland to general nutrition. (Lancet, 1886).

HORSLEY, Further researches into the function of the thyroid gland and into the pathological state produced by removed of the same. (Proceed. of the r. soc. London, 1886).

HORSLEY, Die Function der Schilddrüse. (Intern. Beitr. zur wissensch. Med., 1891).

DASTRE, Comptes rendus de la société de Biologie. Paris, 1892.

GLEY, Note sur le fonctions de la glande thyroide chez le lapin et chez le chien. (Compt. rend. soc. biol., 1891).

GLEY, Recherches sur la function de la glande thyroide. (Arch. de fisiol. norm. et pathologique, 1892).

MARINESCO, De la destruction de la glande pituitaire chez le chat. (Compt. rend. soc. biol., 1892).

VASSALE e SACCHI, Sulla distruzione della glandula pituitaria. (Rivista sperimentale di fren., 1892).

VASSALE e SACCHI, Ulteriori esperienze sulla ghiandola pituitaria. (Riv. sperim. di fren., 1892).

GATTA, Sulla distruzione della ghiandola pituitaria e tiroide. (Gazz. degli Osped., 1896).

KREIDL und BIEDL, Wiener klin. Wochensch., 1897 (vedi Vassale).

CYON, Sur les fonctions de l'hypophyse cérébrale. (Compt. rend. soc. biol., 1898).

CYON, Die Verrichtungen der Hypophyse. (Pflüger's Archiv, Bd. 70, 71, 72, 73, 1898).

CYON, Die physiologische Verrichtungen der Hypophyse. (Pflüger's Archiv, Bd. 81, 1900).

CYON, Les glandes thyroides, l'hypophyse et le coeur. (Arch. de physiol., T. 10).

CASELLI, Studî anatomici e sperimentali sulla fisiopatologia della ghiandola pituitaria. Reggio Emilia, tip. Calderini, 1900.

CASELLI Influenza della funzione della ipofisi sullo sviluppo dell'organismo. (Riv. sperim. di fren., Vol. 26, 1900).

CASELLI, Sui rapporti funzionali della ghiandola pituitaria coll'apparecchio tiroparatiroideo. (Riv. sperim. di fren., Vol. 28, 1900).

GAGLIO, Ricerche sperimentali sulle rane intorno alla funzione dell'ipofisi del cervello. R. Accademia Peloritana, 1900. Ricerche di fisiol. e di scienze affini dedicate al prof. Luciani, Milano, 1900.

FRIEDMANN e MAASS, Ueber Extirpation der Hypophysis cerebri. (Berlin. klin. Wochensch., Bd. 87, 1900).

LO MONACO e van RYNBERK, Sulla funzione dell'ipofisi cerebrale. (Rendiconti della R Accad. dei Lincei, Vol. X, 1901).

FRIEDMANN, Noch einige Erfahrungen über Extirpation der Hypophysis cerebri und über Transplantation von Carcinom und Thyreoïdea auf die Hypophysis. (Berlin klin. Wochensch., 1902).

PIRRONE, Contributo sperimentale allo studio della funzione dell'ipofisi. (Riforma medica, anno XIX, 1903).

DALLA VEDOVA, Per la funzione dell'ipofisi. Nota preliminare. (Bollett. R. Accad. medica di Roma. Anno XXIX, 1903).

DALLA VEDOVA, Per la funzione dell'ipofisi cerebrale. Nota seconda. (Bollett. R. Accad. medica di Roma, Anno XXIX, 1904).

VASSALE, L'ipofisi nel mixedema e nell'acromegalia. (Rivista sperim. di fren. Vol. XXVIII, 1902).

GAGLIO, Recherches sur la fonction de l'hypophyse du cerveau chez les grenouilles. (Arch. ital. de biol. 1902).

LUSCHKA, Das adenoide Gewebe der Pars nasalis. (Arch. für mikrosk. Anat., Bd. IV).

LUSCHKA, Hirnanhang und Streindrüse des Menschen. Berlin, 1860.

LUSCHKA, Der Schlundkopf des Menschen. Tübingen, 1868.

DURSY, Zur Entwicklung des kopfes des Menschen und der höheren Wirbeltiere. Tübingen, 1869.

LANDZERT, Ueber den Canalis cranio-pharyngeus am Schädel des Neugeborenen. (Petersburger medic. Zeitsch., Bd. XIV, 1868).

ROMITI, Sopra il canale cranio-faringeo nell'uomo e sopra la tasca ipofisaria o tasca di Rathke. (Atti della Società toscana di sc. nat. Pisa, 1886).

SUCHANNEK, Ein Fall von Persistenz des Hypophysenganges. (Anatom. Anzeig., 1887).

KILLIAN, Ueber die Bursa und Tonsilla pharyngea. (Morphol. Jahrb., Bd. XIV, 1888).

GIACOMINI, Sui cervelli dei microcefali. Torino, 1891.

ROSSI, Sul canale cranio-faringeo. (Monit. zool. ital., Vol. V, 1891).

KÜSS, vedi Launois: Thèse de Paris, 1904.

SOKOLOW, Der Canalis cranio-pharyngeus. (Arch. f. Anat. und Physiol., 1904).

ESCAT, Evolution et transformation anatomiques de la cavité naso-pharingyenne. (Thèse de Paris, 1894).

MICLUCO-MACLAY, Jenaische Zeitsch. für Med. und Naturwissensch., Bd. IV.

PARKER, On the structure and development of the skull of the common fowl. (Philosophic. transact. r. soc. of. London, 1869).

PARKER, On the structure and development of the skull in the crocodilia. (Transact. of the zool. soc., Vol. XI).

PARKER, On the development of the skull in the edentata and insectivora. (Phisophic. transact. r. s. of London, 1885).

MULLER, Ueber Entwicklung und Bau der Hypophysis und des Processus infundibuli cerebri. (Jenaische Zeitsch. für Med. und Naturwissensch., Bd. IV, 1871).

FRORIEP, Beiträge zur Anatomie und Embryologie. Bonn, 1882.

MAGGI, Rendiconti R. Istit. Lombardo di Sc., 1890, 91, 98.

TRAINA, Ricerche sperimentali sul sistema nervoso degli animali tiroprivi. (Policlinico, Sez. med., 1898).

PEREMESCHKO, Ueber den Bau des Hirnanhanges. (Virchow's Archiv, Bd. XXXVIII, 1867).

FLESCH, Ueber die Hypophysis einiger Säugethiere. (57-58 Versamml. deutsch. Naturforsch. und Aerzte. Strassburg, 1885).

DOSTOJEWSKI, Ueber den Bau des Vorderlappen des Hirnanhanges, (Arch. für mikrosk. Anat., Bd. XXVI, 1886).

LOTHRINGER, Untersuchungen an der Hypophyse einiger Säugethiere und des Menschen. (Arch. für. mikrosk. Anat., Bd. 26, 1886).

ROGOWITSCH, Sur les effects de l'ablation du corps thyroide chez les animaux. (Arch. de physiol. norm. et pathol., 1888).

ROGOWITSCH, Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. (Ziegler's Beiträge, Bd. IV, 1888).

STIEDA, Ueber das Verhalten der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. (Ziegler's Beiträge, Bd. VII, 1890).

SAINT-REMY, Contribution à l'histologie de l'hypophyse. (Arch. de physiol. norm. et pathol., T. XII, 1892).

SCHÖNEMANN, Hypophysis und Thyroidea. (Virchow's Archiv, Bd. CXXIX, 1892).

KÖLLIKER, Handbuch der Gewebelehre des Menschen, 1893.

COMTE, Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine. (Thèse de Lausanne. 1898).

COMTE, Contribution à l'étude des rapports de l'hypophyse humaine et du corps thyroide. (Ziegler's Beiträge, Bd. XXIII, 1898).

COLLINA, Ricerche sulla origine e considerazioni sul significato della ghiandola pituitaria. (Riv. sperim. di Fren., Vol. XXIV, 1898).

COLLINA, Sulla minuta struttura della glandola pituitaria allo stato normale e patologico. (Riv. di patologia nervosa e mentale, Vol. VII, 1903).

BENDA, Ueber den normalen Bau und einige pathologische Veränderungen der menschlichen Hypophisis cerebri. (Arch. für Anat. und Physiol., 1900).

GEMELLI, Contributo alle conoscenze sulla struttura della ghiandola pituitaria nei mammiferi (Boll. Società Medico-Chir. di Pavia, 1900).

GEMELLI, Nuove ricerche sull'anatomia e sull'embriologia dell'ipofisi. (Boll. Società Medico-Chir. di Pavia, 1903).

THOM, Untersuchungen über die normale und pathologische Hypophysis cerebri des Menschen. (Arch. für mikrosk. Anat., Bd. LVII, 1901).

TORRI, L'ipofisi nelle infezioni. Pisa, Tipografia Orsolini, 1903.

LAUNOIS, Recherches sur la glande hypophysaire de l'homme. Paris, Masson, 1904.

LAUNOIS e MOULON, Étude sur l'hypophyse humaine à la fin de la gestation. (Compt. rend. assoc. anat., Liège, 1903).

ERDHEIM, Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. (Ziegler's Beiträge, Bd. XXXIII, 1903).

SCAFFIDI, Ueber den feineren Bau und die Funktion der Hypophysis des Menschen. (Arch. für mikrosk. Anat., Bd. LXIV, 1904).

PIRONE, Sulla fine struttura e sui fenomeni di secrezione dell'ipofisi. (Arch. di fisiol., Vol. II, 1904).

GUERRINI, Sulla funzione della ipofisi. (Lo Sperimentale, Anno LVIII, 1904).

GUERRINI, Di una ipertrofia secondaria, sperimentale, dell'ipofisi. (Riv. di patol. nerv. e ment., 1904).

MORANDI, Ricerche sull'istologia normale e patologica della ipofisi. (Arch. sc. med., Vol. XXVIII, 1904).

CAGNETTO, Osservazioni anatomo-patologiche sull'atrofia della ipofisi. (R. Istit. veneto di sc. lett. ed arti, 1904).

WEICHSELBAUM, Zu den Missbildungen der Hypophysis. (Virchow's Archiv, Bd. LXXV, 1879).

LANGER, Wachsthum des menschlichen Skelettes mit Bezug auf den Riesen. (Denkschrift der k. Akad. der Wiss. Wien., Bd. XXI, 1872).

WOLFF, Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Hypophysis. (Ziegler's Beiträge, Bd. XIII, 1893).

WEIGERT, Zur Lehre von den Tumoren der Hirnanhänge. (Virchow's Archiv., Bd. LXV, 1875).

BARBACCI, Gumma Hypophysis cerebri. (Lo Sperimentale, 1891).

SOKOLOFF, Ein Fall von Gummi der Hypohhysis cerebri. (Virchow's Archiv, Bd. CXLIII, 1896).

PETRINA, Klinische Beobachtungen zur Localisation der Hirntumoren. (Jahreschr. f. prakt. Heilk., Bd. CXXXIII).

HANDFORD, Large tumour of the pituitary body, increased kneejerks, no acromegaly, no glycosuria. Brain, 1892.

HOLSTI, Ein Fall von Akromegalie. (Zeitsch. für klin. Med., Bd. XX).

BORNSDORFF, Finska takaresällsk. handl., Bd. XXXV, 1893; Neurol. Centralbl., Bd. XII, 1893.

HOMEN, Ein Fall von Sarkom der Hypophysis cerebri. (Centralbl. für allg. Pathol. und pathol. Anat., Bd. IV, 1893).

SUTHERLAND, Glasgow medical journal, Vol. I, 1898.

PECHKRANZ, Zur Casuistik der Hypophysistumoren. (Neurol. Centralbl., 1899).

CAGNETTO, Sulla relazione anatomica tra acromegalia e tumore ipofisario. (Lo Sperimentale, Anno LVIII, 1903; Virchow's Archiv. Bd. CLXXVI, 1904).

AGOSTINI, Un caso di dispituitarismo da tumore maligno dell'ipofisi. (Riv. di patol. nerv. e ment., Vol. IV, 1899).

SCHUPFER, Sulla patogenesi dell'acromegalia. (Annali di med. nav., anno IV, 1898).

THOINOT et DELAMARE, Cancer du sein avec métastases hypophysaires, parahypophysaires et osseuses. (Arch. de méd. expérim., T. XVI, 1904).

V. COULON, Ueber Thyreoidea und Hypophysis der Cretinen. (Virchow's Archiv., Bd. CXLVII, 1897).

RAYMOND, Leçons cliniques, Tome V, (vedi Parhon).

NAZARI, Contributo allo studio anatomo-patologico delle cisti dell'ipofisi cerebrale e dell'infantilismo. (Riv. sperim. di fren. In corso di stampa).

TAMBURINI, Contributo allo studio dell'acromegalia. (Riv. sperim. di fren., 1894-95).

TAMBURINI, Sulla patogenesi dell'acromegalia. Congr. med. internaz., Roma, 1894.

TAMBURINI, Sull'acromegalia. IX Congr. Soc. freniatr., 1897. De l'acromégalie, Congrès internat. de neurol. de Bruxelles, 1897.

LANGER, Wachsthum des menschlichen Skelettes mit Bezug auf den Riesen. (K. k. Akad. der Wiss. in Wien., Bd. XXI, 1872).

CUNNINGHAM, Le squelette du géant irlandais Magrath. (Trans. of the r. irish acad., 1891).

LAUNOIS et ROY, Études biologiques sur les geants. Paris, Masson, 1904.

MASSALONGO, Sull'acromegalia. (Rif. med., 1901).

GUINON, L'acromégalie. (Gaz. des hôpit., 1889).

GUINON, Un cas d'acromégalie à début récent. (Nouv. iconogr. de la Salpétr., 1890).

SOUZA-LEITE, De l'acromégalie. Thèse de Paris, 1890.

BRAMWELL, Acromegaly in a giantness. (Brit. med. journ., 1894).

HUTCHINSON, A case of acromegaly in a giantness. (Americ. journ. of medic. sc., Vol. CX, 1895).

BRISSAUD et MEIGE, Gigantisme et acromégalie. (Journ. de méd. et chir., 1895).

MATIGNON, Un cas d'acromégalo-gigantisme. (La méd. mod., 1897).

ACHARD et LOEPER, Le géant k. (Nouv. iconogr. de la Salpétr., 1900-1903).

DE SANCTIS, Gli infantilismi. Studio nosografico e clinico. (Riv. sperim. di fren., 1905).

SCHIFF, Resumé d'une série d'expériences sur les effects de l'ablation des corps thyroides. (Revue méd. de la Suisse Rom., 1894).

HOFMEISTER, Zur Physiologie der Schilddrüse. (Fortschr. der Med., 1892).

HOFMEISTER, Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. (Beiträge zur Klin. Chir., Bd. XI, 1894).

HOFMEISTER, Ueber Störungen des Knochenwachthums bei Kretinismus. (Fortsch. Gebiet. der Röntgenstr., Bd. 1).

MOUSSÙ, Comptes rendus Sociétè de Biol., 1892.

MOUSSÙ, Recherches sur les fonctions thyroidienne et parathyroidienne. Paris, 1897.

v. EISELBERG, Ueber Wachsthumstörungen bei Thiere nach frühzeitiger Schilddrüsen Extirpation. (Arch. für klin. Chir, Bd. XLIX, 1895).

BLUM, Die Schildrüse als entgiftendes Organ. (Berl. klin. Woch., 1898).

RICHON et JEANDELIZE, Action de la thyroïdectomie et de cette opération combinée avec la castration sur les os longs des membres. (Compt. rend. soc. biol., 1905).

RICHON et JEANDELIZE, Remarques sur la tête osseuse de lapins adults castrés dans le jeune âge. (Compt. rend. soc. biol., 1905).

RICHON et JEANDELIZE, Remarques sur la tête osseuse d'animaux thyroïdectomisés dans le jeune-âge. (Compt. rend. soc. biol. 1905).

PARHON, Patogenia si tratamentul acromegaliei. (Revista Stiintelor Medicale, 1905).

[Dall'Istituto di Patologia Generale della R. Università di Napoli diretto dal Prof. Gino Galeotti].

SULLA FUNZIONE DEI MUSCOLI DEGENERATI.

IIª Comunicazione. (Tempo di eccitazione latente).

(Con una tavola).

Dott. GUIDO GUERRINI.

All'applicazione di uno stimolo a un muscolo non segue, immediata, la reazione. Intercede un breve spazio di tempo, così detto tempo di eccitazione latente.

Le ricerche fatte in proposito — da quelle dell'*Helmholtz* (1850) a quelle dello *Straub* (190.) — sono molte, e però rinuncio a ripeterne i resultati. Tornerò sopra di quelli che interessano per i miei. Riporto, solamente, i valori misurati nelle singole ricerche.

Lo stimolo usato fu, sempre, l'elettrico. I valori sono espressi in secondi.

Winkler	2".8	*Straub*	0".01
Schultz	1".5	*Helmholtz*	0".01
Valentine	0".021	*Wundt*	0".01
Santesson	0".02	*Marey*	0".01
Harless	0".0187	*Volkmann*	0".01
Frédériq	0".018	*Sewall*	0".01
Ranvier	0".015	*Langendorf*	0".009
Bezolt	0" 0186	*Cash* e *Yeo*	0".009

Rosenthal	0″. 009	*Place*	0″. 005
Klunder e *Hensen* ..	0″. 0085	*Tigerstedt*	0″. 005
Richet	0″. 008	*Bernstein*	0″. 004789
Mendelssohn	0″. 008	*Gad*	0″. 004
Lautenbach	0″. 008	*Hermann*	0′. 00825
Lamansky	0″. 0075	*Regéczy*	0″. 0083
Fick	0″. 007	*Durig*	0″. 0028
Brücke	0″. 007	*Rollett*	0″. 0025
Yeo	0′. 0065	*Burdon S.*	0″. 0025

Esiste, dunque, fra i resultati un notevole disaccordo. Ma bisogna tener conto che le esperienze del *Winkler* e dello *Schultz* si riferiscono a muscoli lisci (piloro e stomaco di rana) e che influiscono, indubbiamente, sul fatto cagioni intrinseche ed estrinseche al muscolo.

Tra le prime, innanzi tutto, l'animale di esperimento. Ora, il *Rollett* calcolò un tempo di 0″,0025 per i muscoli di pipistrello, ma 0″,017 per i muscoli del *disticus*; 0″,047 per i muscoli dell' *hydrophylus* e 0″,075 per i muscoli della *melolontha*. Così il *Frédériq* e il *Vandervelde* danno un minimo di 0″,003 ed un massimo di 0″,002 per i muscoli del gambero, il *Ranvier*, un massimo di 0″,055 ed un minimo di 0″,0125 per i muscoli del coniglio, e lo *Straub*, 0″,01 per i muscoli del lombrico.

Le altre esperienze sono, quasi tutte, sopra i muscoli della rana.

D' altra parte, è cosa nota, che in un medesimo animale non tutti i muscoli reagiscono con ugual tempo di eccitazione. Nel coniglio, per esempio, i così detti muscoli rossi danno un tempo di eccitazione di $^1/_{18}$ di secondo mentre, invece, i muscoli pallidi reagiscono in $^1/_{80}$. Le esperienze sono del *Ranvier* e il *De Varigny* trovò analogie tra i muscoli pallidi degli invertebrati ed i muscoli dei vertebrati. Analogamente, nella rana

il semimembranoso può reagire, secondo il *Bernstein*, in 0",04789, mentre il gracile non reagisce che dopo un tempo di 0",005055.

Anche le esperienze citate del *Gad* furono sul gracile e sul semimembranoso ed il *Mendelssohn* avrebbe trovato che l'età e lo stato di nutrizione possono avere una certa influenza.

Tra le cagioni estrinseche al muscolo è, innanzi tutte, la temperatura.

Esperienze del *Tigerstedt*, del *Yeo*, del *Weiss*, dello *Schultz*, del *Yeo* e del *Cash* hanno dimostrato che, entro certi limiti, ad un aumento di temperatura risponde un tempo di eccitazione più breve e che a una diminuzione di temperatura risponde un tempo di eccitazione più lungo.

Il *Yeo* e il *Cash* hanno in proposito le esperienze le più complete. Nel gastrocnemio della rana il tempo di eccitazione latente il più breve è tra + 29° C, e + 30°,5 C. Stimolando con correnti indotte e con rocchetto secondario a 5, si può avere: a + 15° C : 0",00617 e a + 31° C : 0",00341. Con rocchetto secondario a 0, si può avere: a + 15° C : 0",00760 e a + 31.1° C : 0",00303. Al di sotto di + 13° C e al di sopra di + 16° C, ed, in massima, a 4 centigradi sopra la media dell'ambiente onde è tolto l'animale, si hanno tempi di eccitazione anormali e irregolari.

Di più il *Frédériq* ed il *Vandervelde* hanno mostrato che nel gambero la durata dell'eccitazione è più breve nell'estate di quello che sia nell'inverno. Ma qui il fatto è assai più complesso e si veggano le ricerche del *Gaule* sopra i muscoli della rana nelle varie stagioni dell'anno.

Altro elemento estrinseco al muscolo è l'intensità dello stimolo usato.

Forse, *a priori*, potrebbe sembrare che intensità dello stimolo e durata del tempo debbano procedere inversamente. Questo, in fatti, entro certi limiti è, ed il *Sanderson*, il *Mendelssohn*, il *Richet*, il *Cash* e il *Yeo* lo hanno provato, contro la opinione, ad esempio, del *Tigerstedt*. Ma il *Cash* e il *Yeo* hanno provato, di più, che ciò avviene solamente per gli sti-

moli submassimali. Per gli stimoli ipermassimali avviene, invece, il fatto opposto: intensità dello stimolo e durata del tempo sono in rapporto costantemente diretto.

Terzo elemento è la tensione sotto cui si contrae il muscolo. La influenza della carica fu già ammessa dallo *Tigerstedt*, ma con riserve e solamente per cariche al di sopra di 200 gr. Il *Gad* e il *Yeo* dimostrarono che carica e tempo di eccitazione sono inversamente proporzionali, il *Richet* che nei flessori del gambero il tempo aumenta quando la carica salga da 10 a 100 grammi, il *Santesson* che nella rana, aumentando la carica aumenta il tempo, da 0",0055 a 0",01 e 0",02.

Il *Mendelssohn* misurò a leva libera un tempo medio di 0",0067 e sotto una carica di 5-6 grammi un tempo medio di 0",013. Aumentando la carica oltre 5–6 grammi le differenze sono poco sensibili.

Il *Cash*, in fine, calcolò per una carica fra 10 e 40, un tempo medio di 0",00187; per una carica fra 40 e 70, un tempo medio di 0",0057; per una carica di 225, un tempo medio di 0",0063. Ma una carica di 225 è dannosa al muscolo per diverse cagioni. Altre condizioni estrinseche al muscolo si riferiscono, in vario modo, alla tecnica sperimentale; a seconda che il muscolo fu curarizzato o no (*Tigerstedt*, *Yeo* e *Cash*, *Hoisholt*, *Asher*), che la stimolazione fu diretta o indiretta (*Gad*, *Asher*, *Hoisholt*, *Yeo* e *Cash*), che si usarono scosse di apertura o chiusura (*Helmholtz*, *Tiegerstedt*). Ma se entrassi nell'argomento, sarei costretto a dilungarmi troppo, chè nelle ricerche sopra indicate la tecnica usata fu la più varia.

E lo fu anche per il modo con il quale si misurò il tempo. Il metodo grafico fu il più frequente. Ma la suppellettile sperimentale va dal miografo dell' *Helmholtz* all' apparecchio usato dal *Bernstein*, dove il muscolo che si contrae sposta uno specchio con il quale è in rapporto e lo specchio rifrange un raggio su una carta sensibilizzata.

Il *Frédériq* ed il *Lefeuvre* costruirono apparecchi esclusivi per lo scopo, ed il *Locke* propose di usare il sistema di lenti del *Burch* quale è usato in elettrofisiologia.

* * *

Così gran copia di ricerche ha portato, naturalmente, a un gran numero di induzioni e di deduzioni teoriche. Tornerò sull' argomento. Ma la ricerca non uscì mai fuori dal muscolo normale. Soltanto il *Lahousse* osservò un aumento nella durata del tempo di eccitazione per azione dell'anidride carbonica, il *Mendelsson* una diminuzione per azione della veratrina, della stricnina, della recisione dei nervi, il *Durig*, un aumento da 0",0024 — 0",0028 a 0",005 — 0",0106 per diminuzione di acqua nel muscolo, in rane tenute in ambiente secco, fino a perdita del 30 °/₀ del peso.

Lo studio del tempo di eccitazione latente sopra i muscoli degenerati non è stato fatto da alcuno. E l' argomento può avere importanza e per la fisiopatologia e per il meccanesimo della contrazione.

Io ho studiato l' eccitazione latente nei muscoli di rana in degenerazione grassa. Ho sperimentato su rane esculente in diversi mesi dell' anno (¹).

Ho provocato la degenerazione grassa instillando nel sacco dorsale quantità minime di soluzioni di Ph. (1 °/₀₀) in olio di mandorle. Nella Tavola che segue sono riassunti i particolari.

(¹) Le ricerche note del *Gaule* per cui il rapporto ponderale tra muscolo e corpo della rana può variare dall' agosto al marzo da 0.08449 a 0.02529 e le ricerche note del *Tiegel* sul così detto tetano primaverile [malattia di *Thomsen* (*Schiff*)] imponevano questa avvertenza.

Numero	Sesso	Peso in grammi	Numero delle instillazioni	Dose instillata per volta in grammi
1	femmina	27	4	0.001
2	femmina	25	6	0.0005
3	femmina	28	6	0.0004
4	maschio	26	2	0 001
5	femmina	25	4	0.001
6	femmina	26	6	0.001
7	maschio	23	4	0.002
8	femmina	27	8	0.0005
9	femmina	26	6	0.001
10	femmina	25	4	0.001
11	maschio	25	2	0.002
12	femmina	28	8	0.005
13	femmina	24	2	0 002
14	femmina	28	6	0.001
15	maschio	23	2	0.001

Per la valutazione del grado raggiunto dal processo degenerativo dovetti arrestarmi alla approssimazione dell'esame microscopico, previa azione dell'acido osmico per la reazione caratteristica. La quantità eccessivamente piccola del materiale di ricerca non mi avrebbe potuto permettere l'estrazione per via chimica e il dosaggio in tale maniera del grasso.

La metodica sperimentale fu questa: in un medesimo circuito chiudevo: un accumulatore, un segnale del *Déprez*, l'induttore di una slitta ed un tasto interruttore. Dall'indotto della slitta partivano i fili degli eccitatori. Dirò, poi, la disposizione di questi.

Ho avuto un accumulatore anzi che le pile (come, inve-

ce, i più degli AA. citati) per evitare le oscillazioni della F. E. M. Ho usato il segnale del *Déprez* perchè è noto, per le ricerche del *Yeo*, che esso ha un tempo di latenza che può ritenersi quasi costante.

Le quote medie misurate dal *Yeo* sono: pel segnale *Déprez* comune: 0",00076 (massimo: 0",00095 — minimo 0',00057); pel segnale *Déprez-Verdin*: 0",00090 (massimo: 0",00104 — minimo: 0",00076).

Ho calcolato anch'io la latenza del segnale adoperato. E per farlo ho proceduto così: ho raccolto nel tamburo di un chimografo, su due ascisse parallele, il momento della chiusura del circuito e la traccia del segnale. La chiusura del circuito era segnata direttamente. Il tamburo del chimografo percorreva 60 giri per '. Segnavo il tempo con un diapason a cento vibrazioni per ".

Leggevo le grafiche proiettandone la immagine sul campo di un micrometro oculare per mezzo di una camera lucida *Abbe*.

Riassumo in questa tavola le quote di latenza che ho misurato:

1.	0".00074	media: 0".00077.
2.	0".00074	
3.	0".00073	
4.	0".00080	
5.	0".00074	
6.	0".00079	
7.	0".00079	
8.	0".00075	

La contrazione del muscolo stimolato era segnata sul tamburo di un chimografo (70 giri per ') per l'intermediazza di una leva isotonica *Guelfi*. La carica del piattello e le dimensioni della leva sono indicate volta per volta nei protocolli delle esperienze.

Ho sperimentato con preparati nervomuscolari di muscolo gastrocnemio. Il tendine del muscolo era connesso, per un sottile filo di rame, con l'estremo della leva. Ciò permetteva

di far funzionare da elettrode il filo stesso di connessione ogni volta che si volesse la stimolazione diretta del muscolo.

La reazione alla stimolazione era segnata dall'accorciamento del muscolo nel proprio asse longitudinale. Così fecero i più degli AA.

La pratica del *Biedermann* di tener come segno l'aumento in lunghezza dell'asse trasverso non mi avrebbe permesso lo spostamento, che dirò, degli eccitatori. Di più, è noto che per il *Fick* e per il *Yeo* l'ingrossamento trasversale del muscolo e l'accorciamento longitudinale non sarebbero equipollenti nel loro tempo di eccitazione latente. Per il *Fick* l'ingrossamento trasverso richiederebbe una latenza maggiore.

Ho usato, di norma, stimolazioni dirette e animali curarizzati.

Vero è che secondo alcuni (*Tiegerstedt*, *Yeo* e *Cash*) non esisterebbero differenze tra il tempo di eccitazione nel muscolo normale e nel muscolo curarizzato. Ma ciò va inteso con qualche riserva.

Ho usato scosse di apertura e chiusura. La intensità della stimolazione è riportata nei protocolli. Ho seguito tre diverse maniere nella disposizione degli eccitatori.

1. Un eccitatore fisso e un eccitatore mobile. Eccitatore fisso, il filo di rame, al tendine del muscolo; eccitatore mobile, un elettrode di platino, spostabile nel senso dell'asse maggiore del muscolo.

2. Un eccitatore fisso e un eccitatore mobile. Eccitatore fisso, all'inserzione ossea. Eccitatore mobile, un elettrode di platino, spostabile nel senso dell'asse maggiore del muscolo.

3. Ambedue gli eccitatori mobili, a spostamento indipendente, come ai numeri 1 e 2.

Le tre disposizioni mi permettevano di stimolare porzioni di muscolo diversamente estese e diversamente lontane dal capo tendineo o dall'inserzione.

Il che premesso, ecco, in riassunto, il protocollo delle esperienze.

* * *

A. *Esperienze I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII, XXXVIII, XXXIX, XL, XLI, XLII.* — Rane esculente normali (13 femmine e 5 maschi). Peso medio, gr. 27. Temperatura media: ranaio + 14°. 8 C, ambiente + 16°. 5 C. Muscolo gastrocnemio. Lunghezza media, mm. 31. Preparato nervomuscolare. Lunghezza della leva, dalla punta al perno, mm. 172, dal perno all'attacco del muscolo, mm. 7. Scosse di apertura e chiusura a 15′ di intervallo. Animali curarizzati.

Esperienze	Numero delle scosse	Rocchetto secondario	Distanze in mm.		Peso	Tempo medio di eccitazione latente	
			Fra gli elettrodi	Fra elettrode distale e tendine		chiusura	apertura
I	4	5	6	5	2	0″. 00589	0″. 00548
VII	3	1	6	6	2	0″. 00700	0″. 00673
IX	2	5. 5	6	5	2	0″. 00548	0″. 00478
X	3	6. 5	14	9	2. 5	0″. 00637	0″. 00548
XI	3	6 5	20	5	2. 5	0″. 00673	0″. 00637
XXXIV	4	1	6. 5	5 5	2. 5	0″. 00673	0″. 00637
XXXVII	4	5	6	22	2. 5	0″. 00637	0″. 00548
XXXVIII	4	5 5	6. 5	5	25	0″. 00875	0″. 00625
XXXIX	2	5	5	5 5	30	0″. 00923	0″. 00811
XL	5	5	6	20	2	0″. 00637	0″. 00478
XLII	4	5. 5	5. 5	5	2. 5	0″. 00548	0″. 00478

Le esperienze II, III, IV, V, VI, VIII, XXXV, XXXVI, XLI, sono a conferma delle precedenti.

B. *Esperienze XII, XIII, XV, XXII.* — Rane con muscoli in degenerazione (n. 1, 2, 6, 9 della Tavola). Degenerazione notevolmente avanzata. Rane tenute in boccali senza acqua, ma in atmosfera umida. Temperatura media + 16°. 8 C. Muscolo gastrocnemio. Lunghezza media, mm. 30. 8. Preparato nervomuscolare. Leva come sopra. Animali curarizzati. Scosse a 10′ di intervallo.

Esperienze	Scossa	Rocchetto secondario	Distanze in mm. Fra gli elettrodi	Distanze in mm. Fra elettrode distale e tendine	Peso	Tempo medio di eccitazione latente chiusura	Tempo medio di eccitazione latente apertura
XII	1	5	6	5	2	0″.02811	0″.02789
	2	9	5.5	5	2.5	0″.03923	0″.02423
	3	5.5	6	5	2	manca	0″.02478
XIII	1	6	6	5	2.5	manca	0″.01367
	2	5.5	5.5	6	2.5	0″.02048	0″.01811

Le esperienze XV e XXII sono a conferma delle precedenti.

C. *Esperienze XVI, XVIII, XX, XXIV, XXIX.* — Rane con muscoli in degenerazione (n. 11, 12, 13, 14, 15). Degenerazione di grado massimo, Rane tenute come le precedenti. Temperatura media dell'ambiente + 16°.5 C. Muscolo gastrocnemio. Lunghezza media, mm. 30.5. Preparato nervomuscolare. Leva come sopra. Animali curarizzati. Scosse a 15′ di intervallo.

Esperienze	Scossa	Rocchetto secondario	Distanze in mm. Fra gli elettrodi	Distanze in mm. Fra elettrode distale e tendine	Peso	Tempo medio di eccitazione latente chiusura	Tempo medio di eccitazione latente apertura
XVI	1	5	6	5	2	0″.04824	0″.03494
	2	6	6	5	2.5	0″.04400	0″.04200
	3	5 5	5.5	6	2.5	manca	0″.02934
XVIII	1	5.5	6 5	5	2	0″.02548	0″.02673
	2	5.5	5.5	5	2	manca	0″.02548
XX	1	6	6 5	5	2 5	manca	0″.02789
	2	5.5	5 5	6	2.5	0″.03637	0″.03423

Le esperienze XXIV e XXIX sono a conferma delle precedenti.

D. *Esperienze XV, XIX, XXI, XXVII.* — Rane con muscoli degenerati (n. 3, 5, 7, 10 della Tavola). Il grado di degenerazione è maggiore nelle rane 7 e 10 (Esperienze XXI e XXVII). Rane tenute come le precedenti. Temperatura media dell'ambiente, + 16° C. Muscolo gastrocnemio. Lunghezza media, mm. 31. Preparati e leva come sopra. Animali curarizzati. Scosse a 15′ di intervallo.

Esperienze	Scossa	Rocchetto secondario	Distanze in mm. Fra gli elettrodi	Distanze in mm. Fra elettrode distale e tendine	Peso	Tempo medio di eccitazione latente: chiusura	Tempo medio di eccitazione latente: apertura
XIV	1	5	6	5	15	0″.03923	0″.02789
	2	5	6	5	10	0″.01811	0″.01811
	3	5	6	5	10	manca	0″ 02789
XIX	1	5 5	6	6	10	0″.02478	0″.02423
	2	9	6 5	6	25	manca	0″.03494
	3	8.5	6	5	30	0″.02048	0″.01811
XXI	1	5	6	5	20	0″.04824	0″.03923
	2	5 5	5.5	5.5	40	manca	0″ 02789
XXVII	1	8.5	5 3	5 3	40	0″.03494	0″.03173
	2	6	6	6	40	manca	0″.03423
	3	5	6	5	80	0″.04824	0″.03637
	4	5	6	5	60	0″.03494	0″ 03637

E. *Esperienze XXVI, XXVIII, XXX, XXXI, XXXII, XLIX.* — Rane con muscoli in degenerazione (n. 4, 6, 7, 8, 9, 10 della Tavola). Le rane n. 4, 7, 10 (Esperienze XXVI, XXVIII, XXX) sono in un grado di degenerazione più avanzato. Rane tenute come le precedenti. Temperatura media + 16°. C. Muscolo gastrocnemio. Lunghezza media mm. 30. Preparati e leva come sopra. Animali curarizzati. Scosse a 15′ di intervallo.

Esperienze	Scossa	Rocchetto secondario	Distanze in mm. Fra gli elettrodi	Distanze in mm. Fra elettrodo distale e tendine	Peso	Tempo medio di eccitazione latente chiusura	Tempo medio di eccitazione latente apertura
XXVI	1	5	6	6.5	2	0″.04824	0″.03923
	2	3	5	7.5	2.5	0″.03923	0″ 03923
	3	1	5	6 5	2	manca	0″.02789
	4	0.5	6	6.5	2	0″.04824	0″.04824
XXVIII	1	3	5.5	5	2.5	0″.03923	0″.02478
	2	1.5	6	5	2.5	0″.02478	0″.01811
	3	8	6	5	2	0″.01811	0″.01811
	4	10	5	5	2	0″.02478	0″.02478
XXX	1	1	5	1 5	2.5	0″.03994	0″ 03923
	2	3	5 5	5	2.5	0″.04824	0″ 03173
	3	12	5	5	2.5	0″.02789	0″.02789
	4	0	5.5	6 5	2	manca	0″.02789
XXXI	1	0	5	5	2	0″.01811	0″ 02423
	2	2	5.5	5	2	0″.02478	0″.01811
	3	0	5.5	5	2	0″.02048	0″.02048
XXXII	1	5	5	6.5	2	manca	0″.02789
	2	6.5	6.5	6	2.5	0″.02789	0″ 02423
	3	8	5	5	2	manca	0″ 02789
	4	10	5	5	2	0″.01811	0″.01811
XLIX	1	0	5 5	5	2.5	manca	0″.02789
	2	0	5 5	5	2 5	0″.03923	0″.03923
	3	0	5 5	5	2.5	0″.03494	0″.03637

F. *Esperienze XXXIII, XLIII, XLIV, XLVI, XLVII, XLVIII.* — Rane con muscoli in degenerazione (n. 4, 2, 9, 5, 7, 10 della Tavola).

Le rane in grado di degenerazione maggiore sono le n. 4, 7, 10 (Esperienze XXXIII, XLVII, XLVIII). Rane tenute come le precedenti. Temperatura media + 16°. C. Muscolo gastrocnemio. Lunghezza media, mm. 30 5. Preparati e leva come alle esperienze precedenti. Animali curarizzati. Scosse a 15′ di intervallo.

Esperienze	Scossa	Rocchetto secondario	Distanze in mm.		Peso	Tempo medio di eccitazione latente	
			Fra gli elettrodi	Fra elettrode distale e tendine		chiusura	apertura
XXXIII	1	5	6	22	2	manca	0″. 03173
	2	5	8	5	2	0″. 03494	0″. 03173
	3	5	16	8	2	manca	0″. 03923
	4	5	6	22	2 5	0″. 03923	0′. 03923
XLIII	1	5	6	5	2	0″. 02789	0″. 02789
	2	5	6	20	2	manca	0″ 02478
	3	5	6	5	2	0″. 02048	0″. 02048
XLIV	1	3 5	2	4	2. 5	0″. 02789	0″. 02423
	2	5	6	22	2	manca	0″. 02789
XLVI	1	10	6	20	2	0″. 02789	0″. 03494
	2	5	8	5	2	0″. 03923	0″. 02789
	3	5	12	12	2. 5	0″. 02048	0″. 02478
	4	5	4	3	2 5	0″. 02789	0″ 02478
XLVII	1	3. 5	6	5	2	0″. 03494	0′. 03494
	2	5	6	5	2	0″. 02789	0″. 02789
	3	5	14	4	2. 5	0″. 02048	0″. 02478
	4	5	4	4	2	manca	0′ 02478
XLVIII	1	5	6	20	2	0′ 03923	0′. 03923
	2	5	6	5	2	manca	0″. 03494
	3	5	6	22	2	0′. 03923	0′. 03494

G. *Esperienze XVII, XXIII, XXV, XLV.* — Rane con muscoli degenerati (n. 12, 15, 5, 9 della Tavola). Il maggior grado di degenerazione è nei muscoli delle rane 12 e 15 (Esperienze XVII e XXIII). Rane tenute come le precedenti. Temperatura media + 16°.8 C. Muscolo gastrocnemio. Lunghezza media, mm. 30. Preparati e leva come alle esperienze precedenti. Curarizzazione. I tempi di eccitazione latente calcolati si riferiscono alla prima e all'ultima scossa. Le scosse intermedie furono provocate a vuoto. Intervallo fra scossa e scossa 30″. Rocchetto secondario a 5. Distanza fra gli elettrodi, mm. 6. Distanza fra elettrode distale e tendine, mm. 6.5. Peso = gr. 2.

Nella esperienza XVII, alle stimolazioni 4 e 7 manca la scossa di chiusura. Ugualmente per la esperienza XXIII, alle stimolazioni 12 e 15.

Esperienza	Scosse	Tempo medio di eccitazione latente			
		prima scossa calcolata		seconda scossa calcolata	
		chiusura	apertura	chiusura	apertura
XVII	12	0″.03923	0″.03494	0″.03923	0″.03923
XXIII	24	0″.02425	0′.02048	0′.02789	0″.02789
XXV	20	0″.03923	0′.02789	0″.03923	0″.03923
XLV	24	0″.02048	0″.01811	0″.02478	0″.02478

* * *

Ho riassunto le misure sinteticamente per via di Tabelle non soltanto per brevità; ma per dare, subito, sott'occhio una idea delle resultanze.

La prima di queste, e la più evidente, è che *nei muscoli degenerati il tempo latente di eccitazione sale a quote straordinariamente elevate.* A parità di condizioni, mentre il muscolo normale dà ordinariamente: *ch*, 0″.00589; *ap*, 0″.00548 (I) [1], il muscolo degenerato dà: *ch*, 0″.02811; *ap*, 0″.02789 (XII) e se

[1] *ch* = tempo di eccitazione latente per la scossa di chiusura; *ap* = tempo di eccitazione latente per la scossa di apertura.

la degenerazione è molto avanzata, anche: *ch*, 0″.04824 e *ap*, 0″.03494 (XVI). Cioè sino quasi il decuplo.

Che il fatto dipenda dalla degenerazione o che, almeno, vi sia intimamente legato, non è possibile dubitare. Esso manca le quante volte si esperimenti sul muscolo sano ed è costante le quante volte si esperimenti sul degenerato.

Di più, il valore intrinseco del fatto tradotto numericamente nella durata del tempo è maggiore là dove è maggiore la degenerazione raggiunta dal muscolo. Basti questa comparazione:

muscolo sano: *ch*, 0″.00589; *ap*, 0″.00548 (I)
muscolo in degenerazione lieve: *ch*, 0″.02811;
ap, 0″.02789 (XII)
muscolo in alto grado di degenerazione:
ch, 0″.04824; *ap*, 0″.03494 (XVI)

Ma, anche ammessa la dipendenza dal processo degenerativo bisognava interpretare il fenomeno per se stesso. Onde, in via subordinata, un certo numero di questioni che ho studiato singolarmente.

La prima questione che mi sono proposto è stata questa: se influisca sul fatto il peso di carica della leva.

Ho già detto le conclusioni delle ricerche sul muscolo sano. Esse dimostrano che, entro certi limiti, esiste un rapporto costante indiretto fra peso e tempo di eccitazione; il che può essere un argomento per l'interpretazione teoretica del meccanesimo della contrazione. Ma su questo, ritornerò. I particolari delle mie esperienze sono riassunti nei protocolli. Il resultato è stato questo: che *nei muscoli degenerati non esiste alcun rapporto fra peso e tempo di eccitazione.* Un aumento della carica non provoca un tempo di eccitazione più lungo. A parità di condizioni, una carica di 2 grammi può dare: *ch*, 0″.04824 e *ap*, 0″.03494 (XVI) mentre una carica di 30 grammi può dare: *ch*, 0″.02048 e *ap*, 0″.01811 (XIX). Nè, d'altra parte, si può pensare che aumentando il peso diminuisca il tempo, perchè una carica di 30 grammi dà: *ch*, 0″.02048; *ap*, 0″.01811 (XIX) mentre una carica di

60 grammi dà: *ch*, 0″.03494; *ap*, 0″.03637 (XXVII) e una carica di 80 grammi: *ch*, 0″.04824; *ap*, 0″.03637 (XXVII).

Sorgeva allora, un secondo quesito: se anche nei muscoli degenerati la intensità della stimolazione influisse sulla durata del tempo di eccitazione. Ho usato stimolazioni submassimali e stimolazioni sovramassimali. Le esperienze sui muscoli sani, ho già detto, hanno dimostrato che la durata del tempo di eccitazione diminuisce con l'aumentare dello stimolo, nelle stimolazioni sovramassimali. Nelle mie esperienze sui muscoli normali sono esempi di ambedue i fatti (I, VII, X, XXXIV ecc.).

Invece nei muscoli degenerati, quale che sia lo stimolo usato (submassimale o sovramassimale) non c'è mai una proporzione fra lo stimolo e la durata del tempo.

Infatti, mentre con l'indotto a 10 si ha: *ch*, 0″.02478; *ap*, 0″.02478 (XXVIII), con l'indotto a 12 si ha: *ch*, 0″.02789; *ap*, 0″.02789 (XXX), e mentre, poi, con l'indotto a 0 si ha: *ch*, 0″.02478; *ap*, 0″.01811 (XXXI), con l'indotto a 1 si ha: *ch*, 0″.03994; *ap*, 0″.03923 (XXX), con l'indotto a 2 si ha: *ch*, 0″.02478; *ap*, 0″.01811 (XXXI) e con l'indotto a 3 si ha: *ch*, 0″.04824; *ap*, 0″.03173 (XXX). Anzi, di più, con l'indotto a 0, si può avere saltuariamente: *ch*, 0″.01811; *ap*, 0,′.02423 (XXXI); *ch*, 0″.02048; *ap*, 0″.02048 (XXXI), *ch*, 0″.03923; *ap*, 0″.03923 (XLIX), *ch*, 0″.03494; *ap*, 0″03637 (XLIX).

Dal che, allora, la conclusione, che ho detto, che *nei muscoli degenerati non esiste un rapporto costante fra la durata dell' eccitazione latente e l' intensità dello stimolo usato, sia questo, per sua natura, submassimale o sovramassimale.*

Terzo quesito che mi sono proposto è stato se influisca sulla durata del tempo il quanto di muscolo compreso fra gli elettrodi ed il quanto compreso fra l'attacco alla leva e l'elettrode prossimiore. La questione ha particolare importanza per il meccanesimo della contrazione. Dirò più innanzi come alcuno ritenne che il tempo latente dell' eccitazione sia una funzione dell' elasticità muscolare. Il *Yeo* si è occupato recentemente dell' argomento con numerose esperienze. Portando i fili del rocchetto indotto, l'uno alla pinza che reggeva il muscolo e

l'altro a un ago lungo e sottile, e trafiggendo con questo ago il muscolo a varie distanze, note, dalla pinza, egli otteneva di serrare fra gli elettrodi porzioni di muscolo di varia estensione. Il *Yeo* giunse alla conclusione che quando si portano gli elettrodi nella porzione inferiore del muscolo, si hanno latenze di 0".01938 e 0".02090 per la stimolazione di mezzo muscolo e latenze di 0".01406 e 0".01254 per la stimolazione del muscolo intero e che, invece, con gli elettrodi nella porzione superiore si hanno tempi di 0". 000988, 0". 01140 per la stimolazione di mezzo muscolo e di 0". 0111 e 0". 01054 per la stimolazione del muscolo intero. Non faccio la critica del metodo del *Yeo*. Forse, la pratica di trafiggere il muscolo non è scevra di inconvenienti. Nè io, d'altra parte, poteva usarne, volendo ripetere sullo stesso muscolo un certo numero, successivo, di prove con elettrodi a diversa distanza.

Ho preferito due elettrodi mobili, su due corsoi indipendenti, paralleli all'asse maggiore del muscolo.

Nei protocolli delle esperienze sono esposti i particolari.

Il confronto dei resultati mi conferma in due conclusioni. La prima è questa: *a parità di tutte le altre condizioni, la distanza rispettiva degli elettrodi non influisce sulla durata del tempo. Questa è in rapporto, solamente, col grado che ha raggiunto la degenerazione.* Infatti, con elettrodi a 8 mm. ho ottenuto, per i muscoli in degenerazione lieve: *ch*, 0".02789; *ap*, 0". 02789 (XLIII) e per i muscoli in degenerazione avanzata: *ch*, 0". 03494; *ap*, 0". 03173 (XXXIII) e con elettrodi a 20 mm.: *ch*, 0". 02789; *ap*, 0". 03494 (XLIV) per i muscoli in degenerazione lieve e *ch*, 0". 03923; *ap*, 0". 03923, (XLVIII), per i muscoli in degenerazione avanzata.

La seconda conclusione è questa:

Nei muscoli normali, quando fra il capo connesso alla leva e l'elettrode prossimiore interceda una lunga distanza, può aumentare di qualche poco la durata dell'eccitazione latente. Così, ad esempio, a condizioni identiche, per una distanza di 5 mm. si può avere: *ch*, 0". 00589; *ap*, 0". 00548 (I), mentre per distanze di 20-22 mm. si possono avere rispettivamente: *ch*, 0". 00637; *ap*, 0". 00478 (XLV) e *ch*, 0". 00637; *ap*, 0" 00548

(XXXVII). Nei muscoli degenerati questo non avviene. A parità di condizioni si può avere, per una distanza di mm. 6,5: *ch*, 0″.04824; *ap*, 0″.3923 (XXVI) e per distanze di 20-22 mm. rispettivamente: *ch*, 0″.03923; *ap*, 0″.03923 (XLVIII) e *ch*, 0″003923; *ap*, 0″.03494 (XLVIII).

Tornerò sulla importanza teoretica del fatto.

Ora, mi limito a ripetere che *nei muscoli degenerati la distanza che intercede fra il capo del muscolo connesso alla leva e l' elettrode prossimiore non influisce in alcuna maniera sulla durata dell' eccitazione latente.*

E passo a dire di un quarto quesito: se influisca sulla durata del tempo di eccitazione un certo grado di stanchezza del muscolo.

Ho già studiato con altre ricerche [1] i fenomeni della fatica nei muscoli caduti in degenerazione grassa, concludendone: che a parità di condizioni il muscolo degenerato presenta i fenomeni caratteristici della fatica assai prima di quel che non faccia normalmente un muscolo sano; che quando il grado di degenerazione è grave, basta spesso, un piccolissimo numero di stimolazioni successive per provocare la stanchezza del muscolo; che quando il grado di degenerazione è massimo, dopo poche stimolazioni successive il muscolo entra costantemente, in uno stato di contrattura; che un tempo di riposo che è sufficiente per un muscolo in condizioni normali perchè la provocazione di una ulteriore fatica non risenta della precedente, non è, invece, sufficiente più quando il muscolo sia degenerato: che il periodo di restaurazione è nel muscolo degenerato, dunque, più lungo di quello che sia nel normale.

Ricerche fatte dal *Yeo* e dal *Cash* sopra muscoli normali hanno dimostrato che la stanchezza allunga il tempo di eccitazione latente e che lo allunga di tanto più di quanto maggiore è la fatica raggiunta.

(1) G. Guerrini, *Sulla funzione dei muscoli degenerati.* I^a Comunicazione: Tetano, fatica, soglia dell' eccitazione. (Lo Sperimentale, LIX, 2, 1905).

Ora, *anche nei muscoli degenerati la fatica può allungare la durata dell' eccitazione latente ma in proporzione molto più lieve di quel che avvenga per i muscoli sani e l'aumento si manifesta prevalentemente a carico della scossa di apertura.* Infatti, un muscolo che alla prima contrazione dava: *ch*, 0''. 003923; *ap*, 0''. 003494, dopo 12 contrazioni, dava: *ch*, 0''. 03923; *ap*, 0''. 03923 (XVII); un muscolo che alla prima contrazione dava: *ch*, 0''. 02048; *ap*, 0''. 01811, dopo 24 contrazioni dava: *ch*, 0''. 02748; *ap*, 0''. 02478 (XLV) e due muscoli che alla prima contrazione davano: *ch*, 0''. 03923; *ap*, 0''. 2789 e *ch*, 0''. 02425; *ap*, 0''. 02048 dopo 20–24 contrazioni davano, rispettivamente: *ch*, 0''. 3923; *ap*, 0''. 03923 (XXV) e *ch*, 0''. 02789; *ap*, 0''. 02789 (XXIII).

Ad ogni esperienza che veniva facendo, teneva calcolo della temperatura. Una comparazione sui protocolli mi ha permesso di osservare che: *anche nei muscoli degenerati oscillazioni di temperatura, comprese fra + 12°C e + 17°C, non influiscono per alcuna maniera sulla durata dell' eccitazione latente.*

* * *

Studiato il fenomeno nella sua essenza e, subordinatamente, nei suoi rapporti, ne restava la interpretazione.

Perchè il tempo di eccitazione latente è nel muscolo degenerato così più lungo di quello che sia nel sano?

Parecchie ipotesi sono già in campo per spiegare l'eccitazione latente come elemento di fisiologia normale. Secondo l'*Harless* la cagione del fatto sarebbe nell' inerzia del sistema. Secondo il *Gad*, nel tempo necessario perchè sia vinta la elasticità dei tessuti, compresa la parte non contratta del muscolo. Secondo il *Tigerstedt*, nel tempo che occorre perchè lo stimolo si diffonda a una massa sufficiente di muscolo. Secondo il *Bernstein* ed il *Yeo*, nel tempo necessario perchè si compiano quegli scambi molecolari onde resulterebbe la contrazione.

Altri AA., con criterio più eclettico, ammisero, insieme, una doppia cagione. L'onda di contrazione, ad esempio, da un lato e dall' altro l'elasticità muscolare. Tale è, infatti, la opinione del *von Regéczy*.

Ora, quale di queste ipotesi può valere nel caso nostro? La ipotesi dell' *Harless*? Non mi pare.

Se il tempo dell' eccitazione latente fosse una semplice funzione dell' inerzia, poi che nei muscoli degenerati l' eccitazione latente è più lunga che nei muscoli normali e si allunga di tanto più di quanto più il muscolo è degenerato, si dovrebbe, logicamente, concludere che la degenerazione aumenti l' inerzia; e non occorre dimostrare l' assurdità della conclusione.

Anzi, per contrario, aggiungerò che nei muscoli degenerati, a parità di condizioni, un aumento della carica non prolunga l' eccitazione latente. (Esperienze XIV, XIX, XXI, XXVII).

Neppure la ipotesi del *Gad* può esser presa per esplicazione. Se l' eccitazione latente del muscolo dipendesse dalla elasticità, si dovrebbe concludere, ancora, che la degenerazione grassa provocasse un aumento di elasticità. Ed anche per questo non occorre dimostrare la assurdità della ipotesi.

Restano, allora, la opinione del *Tigerstedt* e l' opinione del *Bernstein* e del *Yeo*.

Che nei muscoli in degenerazione grassa la conduttività per lo stimolo elettrico possa essere profondamente alterata e che insieme con la conduttività lo sia, pure, la eccitabilità, risulta, già, da altre mie esperienze sopra la soglia dell' eccitazione e sul fenomeno della scala [1].

In altre parole, secondo le vedute dell' *Engelmann*, interverrebbero mutamenti nelle proprietà dromotrope e badmotrope. Per le quali, mentre nel muscolo normale a stimolazioni successive identiche (purchè fatte a conveniente intervallo) corrispondono costantemente scosse uguali per ampiezza e per forma, invece nei muscoli degenerati, a stimolazioni successive identiche corrispondono, saltuariamente, scosse di ampiezza e di forma diversa. E mentre nei muscoli normali la ripetizione fatta a brevi intervalli di una identica stimolazione provoca un aumento di eccitabilità, il che si esplica nel

---

[1] GUERRINI, loc. cit.

tracciato col fenomeno della scala, nei muscoli degenerati questo non avviene.

Qualche volta, anzi, si può avere precisamente il fenomeno opposto. Col ripetersi degli stimoli le singole scosse si fanno sempre più basse.

Ora, che nell' aumento dell' eccitazione latente quale è nei muscoli degenerati possa influire per qualche maniera una alterazione delle proprietà badmotrope, è possibile, certamente; ma sarebbe troppo semplice restringere a questo la cagione del fatto.

Se l' aumento dell' eccitazione latente dipendesse esclusivamente da un rallentamento nella diffusione dello stimolo per diminuita capacità badmotropa, comprendendo fra gli elettrodi una maggiore estensione di muscolo si dovrebbe provocare un aumento nella durata dell' eccitazione latente; il che, invece, non avviene.

Di più, le modificazioni cui ho accennato delle proprietà badmotrope e delle dromotrope, sono saltuarie entro limiti ampi e senza legge di costanza, di rapporto e di proporzione.

L' allungamento dell' eccitazione latente è, invece, un fenomeno costante e in rapporto bene evidente col grado raggiunto dalla degenerazione.

La ipotesi del *Bernstein*, condivisa più di recente dal *Geo*, si ricollega intimamente con le ipotesi formulate per il meccanesimo della contrazione.

Accenno, appena, alle principali.

Per l'*Engelmann* e per il *Ranvier*, il meccanesimo della contrazione si ridurrebbe a uno scambio di acqua tra gli strati isotropi e gli anisotropi. L'*Engelmann*, sperimentando sul *thelephorus melanurus*, trovò che durante la contrazione cambiano in senso inverso le proprietà ottiche e il volume degli strati. Gli isotropi divengono più rifrangenti, ossia più scuri e più compatti, gli anisotropi meno rifrangenti, ossia più liquidi e più chiari. Onde, l' *Engelmann* immaginò che, durante la contrazione, la sostanza anisotropa si carichi d'acqua alle spese della sostanza isotropa.

Il *Ranvier*, studiò muscoli simmetrici (muscolo di rana e muscolo di coniglio) in condizioni di isometria e vide nel muscolo tetanizzato e teso diminuire l'altezza dei dischi anisotropi ed allargarsi, per contrapposto, la linea interfibrillare del sarcoplasma.

Onde pensò che gli strati anisotropi non aumentino di volume, anzi che subiscano una diminuzione e, contrariamente alle vedute dell'*Engelmann*, che nella tensione muscolare tetanica non avvenga un passaggio di acqua dalla sostanza isotropa alla anisotropa, ma che l'acqua, spremuta dalla sostanza isotropa, imbibisca la sostanza anisotropa.

Lo *Pflüger*, il *Fick*, il *Chauveau* interpretarono, invece, la contrazione come la conseguenza di un lavoro chimico e l'*Engelmann*, come una trasformazione di calore in lavoro meccanico.

Questa trasformazione si effettuerebbe per mezzo della sostanza anisotropa, costituente elementi birifrangenti, positivi, monoassili, che l'*Engelmann* chiamò inotagmi. Nell'eccitamento muscolare gli inotagmi si riscalderebbero per calore trasmesso loro dalle molecole termogeniche, si rigonfierebbero, si accorcierebbero e si imbibirebbero di sostanza isotropa.

G. E. Müller formulò, in fine, una ipotesi piroelettrica per cui la contrazione sarebbe dovuta ad attrazioni e repulsioni elettriche di cristalloidi birifrangenti i cui poli subirebbero un certo grado di cambiamento elettrico per azione del calore.

Un nuovo campo di lavoro aprì allo studio della funzione muscolare la ricerca fisico-chimica, con osservazioni del *Freund*, del *Fletcher*, dell'*Overton*, del *Loeb*, di *Miss Cook*, dell'*Härtl*.

E l'*Imbert* e il *Bernstein* emisero l'ipotesi che la contrazione del muscolo sia dovuta a mutazioni di tensione superficiale nei dischi, provocate dallo stimolo.

Qualche accenno di questa ipotesi è già in ricerche del *Quincke* e del *Bernstein* e in ricerche del d'*Arsonval* su argomenti di elettrofisiologia. Il *Gad*, anche, mostrò di credere che una differenza di tensione superficiale fra due porzioni del

fascio muscolare possa indurre una contrazione. Ed il *Verworn*, paragonando la contrazione muscolare con i movimenti dei pseudopodi negli organismi monocellulari, suppose come causa della contrazione muscolare una tensione superficiale diversa fra sarcoplasma e sostanze isotropa ed anisotropa.

* * *

Questa ipotesi che dirò della tensione superficiale è quella che è ora in maggiore favore, come quella che si accorda col maggior numero di fatti.

Ma si tratti di scambi osmotici, o si tratti di variazioni nella carica elettrica del disco (per entrata o uscita di ioni) e, conseguentemente, di mutazioni di tensione superficiale, certo è che fra l'azione dello stimolo e la deformazione consecutiva del disco deve intercedere un certo tempo.

Ora, prendiamo, per la seconda ipotesi, l'esempio dell'elettrometro capillare e paragoniamo la carica del mercurio allo stimolo muscolare e la deformazione del menisco alla deformazione del disco nella contrazione. Quando si lanci la corrente nell'elettrometro capillare, il menisco non raggiunge subito la posizione d'equilibrio; ma la raggiunge dopo un certo tempo, misurabile e bene espresso dalla curva con la quale i fisici determinano, appunto, nell'elettrometro i movimenti del mercurio.

Ora, non si potrebbe paragonare il tempo necessario all'elettrometro per raggiungere l'equilibrio con il tempo di eccitazione latente della contrazione muscolare?

A me pare che lo si possa.

E che pure senza formulare ancora una ipotesi sull'argomento si possa interpretare l'allungamento del tempo di eccitazione latente dei muscoli degenerati in degenerazione grassa con questo, che *il processo degenerativo renda più lenti e più difficili quegli scambi tra sarcoplasma e dischi onde risulta la deformazione di questi e conseguentemente la contrazione.*

Appunti bibliografici.

ARSONVAL (D'), Recherches d'Eléctrophysiologie. (Arch. de Physiol., s. V, t. 3, pag. 460).

ASHER, Ueber die Latenz der Muskelzuckung. (Zeitschr. f. Biol., XXXI, XXXII); Beiträge zur Physiologie der mothorischen Endorgane. (Zeitschr. f. Biol., XXXII).

BERNARD, On the relations of the isotropous and anisotropous layers in stripted muscles. (Zool. Jahrb., VII, 1894).

BERNSTEIN, Untersuchungen ueber die elektr. Erregungsvorgang im Nerven und Muskelsysteme, 1871, s. 79; Ueber den Einfluss der Reizstärke auf die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung im quergestreiften Froschmuskel. (Pflüger's A., LXVI); Ueber die Latenzdauer der Muskelzuckung. (Pflügers A., LVII, s. 207); Die Energie des Muskels als Oberflächenenergie. (Pflüger's A., LXXXV, s. 271).

BEZOLT, Untersuchungen ueber die elektr. Erreg. von Muskeln und Nerven, 1861, s. 156.

BIEDERMANN, Elektrophysiologie, Jena, Fischer, 1895.

BURDON S., Physiol. Centralblatt, IV, s. 186.

CARVALLO et WEISS, La densité des muscles dans la série des vertebr. (Journ. de Physiol., I, pag. 205).

CASH, Journal of Physiology, 1883.

DURIG, Wassergehalt und Organfunktion. (Pflüger's A., LXXXV).

ENGELMANN, Beiträge zur allgemeinen Muskel und Nervenphysiologie. (Pflüger's A., III); Sur l'origine de la force musculaire. (Archives neerland., XXVII, 1893); Ueber den Einfluss der Reizstärke auf die Fortpflanzungsgewindigkeit der Erregung in quergestreiften Froschmuskel. (Pflüger's A., LXVI).

FICK, Mechan. Arbeit und Warmentwickelung bei der Muskelthätigkeit. (Internat. wissensch. Bibliothek, 1882); Myothermische Untersuchungen, 1888; Ueber Arbeitsleistung des Muskels durch seine Verdickung. (Verhandl. d. phys. med. Gesellsch. Würzburg, XXIX, 255).

FLETCHER, The osmotic properties of muscle and their modifications in fatigue and rigor. (Journ. of. Physiol., XXX).

FRÉDÉRIQ, Myographe pour l'étude de la période latente. (Arch. de Biol., III, 275).

FRÉDÉRIQ et VANDERVELDE, Physiologie des muscles et des nerfs du homard. (Bull. de la r. Ac. d. Belgique, XLVII, 6).

FRENZEL, Notiz ueber den Wassergehalt des Muskelfleisches. (Biol. Centralbl., XI, s. 619).

FREUND, Zur Physiologie des Warmblütermuskels. (Beitr. zur chem. Physiol. und Pathol., IV).

GAD, Ueber das Latenzstadium des Muskelelements und des Gesammtmuskels. (Arch. f. Physiol., 1879, s. 250).

GAULE, Die Veränderung des Froschorganismus während des Jahresz. (Pflüger's A. 1887); Ueber die geschlechtliche Differenz der Muskeln bei Fröschen. (Pflüger's A., LXXX); Ueber den Einfluss der Jahreszeit auf das Gewicht der Muskeln bei Fröschen. (Pflüger's A., LXXXIII).

GUERRINI, Sulla funzione dei muscoli degenerati. I^a Comunicazione. Tetano. Fatica. Soglia dell'eccitazione. (Sperimentale, XLIX, 1905).

HARLESS, Sitzungsber. d. K. bayer. Akad. d. Wissensch., 1860, s. 625.

HARTL, Ueber den Einfluss von Wasser und anisotonischen Kochsalzlösungen auf die Grundfunctionen der quergestreiften Muskelsubstanz und der motorischen Nerven. (Arch. f. Physiol., 1904, s. 65)

HELMHOLTZ, Messungen ueber Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Reizung in den Nerven. (Arch. f. Physiol., 1852, s. 212).

HERMANN, Braucht der bei der Anlegung eines Kunstlichen Querschnitts auftretende Muskelstrom zu seiner Entwickelung Zeit? (Cblatt. für die med. Wissensch., 1875); Handbuch der Physiologie, I, 1879.

HOISHOLT, Is the nervous impulse delayed in the motor nerve terminations? (Journ. of Physiol., VI).

JENSEN, Ueber den Aggregatzustand des Muskels und der lebendigen Substanz ueberhaupt. (Pflüger's A., LXXX); Zur Analyse der Muskelkontraction. (Pflüger's A., LXXXVI, s. 47).

IMBERT, Le mecanisme de la contraction musculaire déduit de la considération des forces de tension superficielle. (Arch. de Physiol., s. V., t. XXIX).

KRIES (VON), Untersuchungen ueber Mechanik des quergestreiften Muskels. (Du Bois Reymond's A., 1880, pag. 373).

LAGHUSSE, Influence de l'anydride carbonique sur la contractilité isotonique du muscle strié. (Bull. de l'Ac. de méd. de Belgique, 1898, pag. 206).

LEFEUVRE, Appareil schématique pour l'étude de la cause et des variations de la période latente du muscle. (Arch. de Physiol. et de Pathol. génér., 1903, 1017).

LOCKE, A help in the measurement of the latent period on the curve of muscular contraction. (Proceed. of the physiol. Soc., 18 june 1904).

LOEB, Ist die erregende und hemmende Wirkung der Ionen eine Function ihrer electrischen Ladung? (Pflüger's A., XCI).

LOGIMOFF, Zur Frage ueber der Einfluss der Temperatur auf die latente Periode und die Zuckungscurve der quergestreiften Muskeln. (In. Diss. Kosan, 1903).

LUCAS, On the influence of tension upon the contraction of skeletal muscle at high temperatures. (Journ. of Physiol., XXX, 5, 6).

MARTIN, Recherches sur la structure de la fibre musculaire. (Arch. de Physiol., s. II, t. IX, 1882).

MENDELSSOHN, Sur le temps perdu des muscles. (Trav. d. Labor. Marey, 1878); Recherches sur la periode d'excitation latente des muscles dans différentes maladies nerveuses. (Arch. de Physiol. norm. et Pathol., 1880); Étude sur l'excitation latente du muscle chez la grenouille et chez l'homme dans l'état sain et dans les maladies. (C. R. Soc. de Biol. LXXXIX).

MÜLLER, Die Theorie der Muskelcontraction. (Ges. d. Wiss., Göttingen, 1889).

OVERTON, Beiträge zur allgemeinen Muskel und Nervenphysiologie. (Pflüger's A., XCII, s. 115).

QUINCKE und BERNSTEIN, Chemotrophische Bewegung eines Quecksilbers tropfens. (Pflüger's A., LXXX).

RANVIER, De quelques faits relatifs à l'histologie et à la physiologie des muscles striés. (Arch. de Physiol., s. 2, t. I); Leçons d'anatomie générale sur le système musculaire. Paris, 1880.

REGÉCZY (VON), Pflüger's A., XLIII.

RICHET, Physiologie des muscles et des nerfs. Paris, 1882.

ROSENTHAL, Allgemeine Physiologie der Muskeln und Nerven. Leipzig, 1899.

ROLLETT, Sitzungsber. der Wien. Akad. d. Wiss., LXXXIX, III Abth. e XCVIII, III Abth.

SANDERSON, The electrical response to stimulation of muscle and its relations to the mechanical response. (Journ. of Physiol., XVIII, pag. 117).

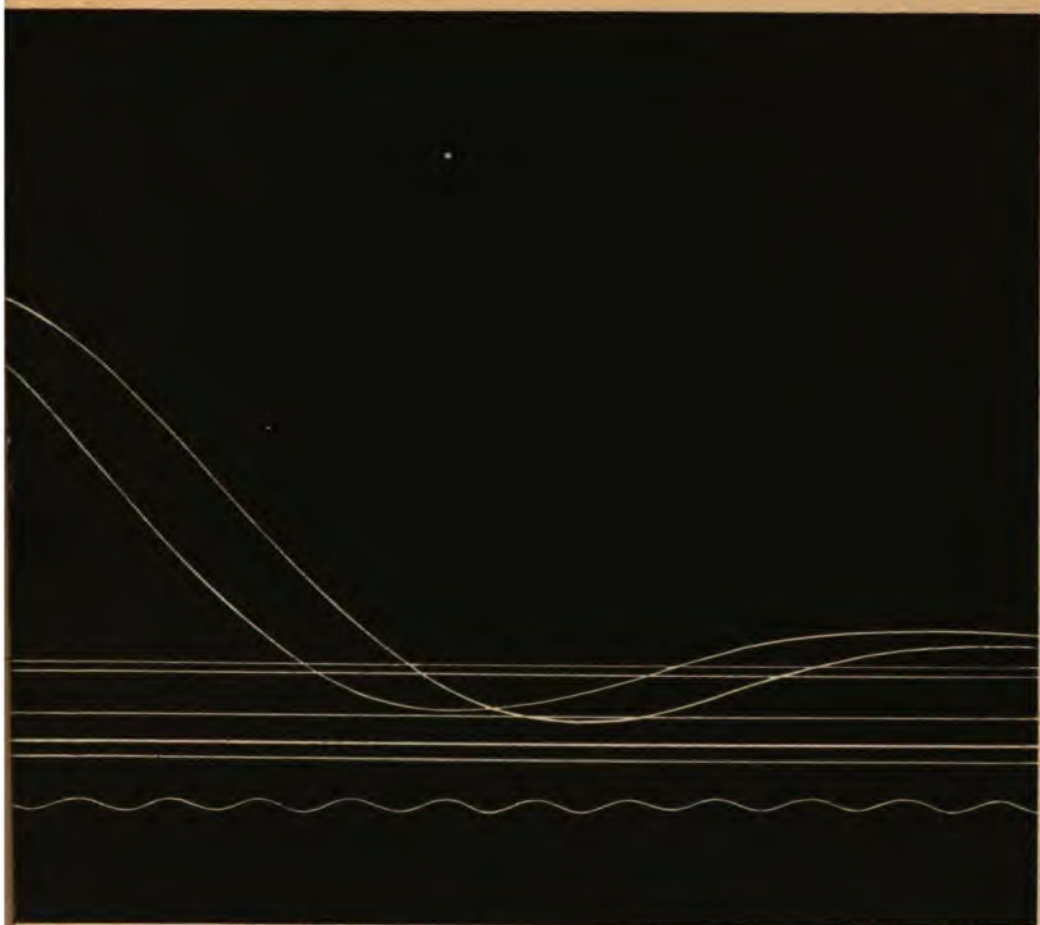
SANTESSON, Studien ueber die allgemeine Mechanick des Muskels. (Skandin. Arch. of Physiol., V. 399).

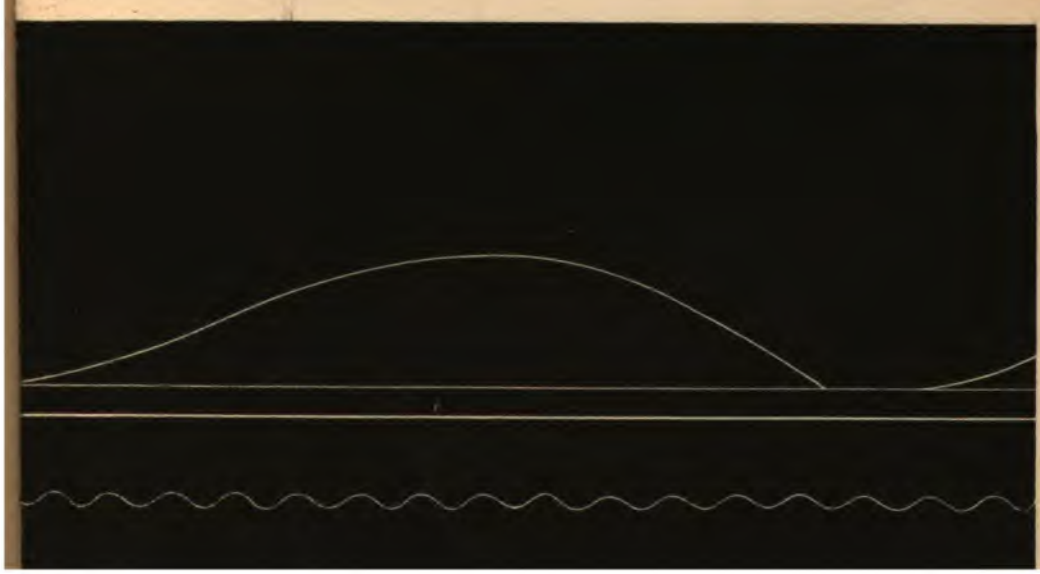
SCHAEFER, On the minute structure of the muscle columns or sarcostyles which form the wing muscles of insects. (Proceed. R. Soc., XLIX, 91), On the structure of crosstriated muscle. (Monthl. journ. of Anat., VIII, 91); On the structure of amoeboid protoplasm with a comparison between the nature of the contractile process in amoeboid cells and in muscular tissue and a suggestion regarding the mechanism of ciliary motion. (Proc. R. Soc., XLIX, 91); Weiteres ueber mikroskopische Erscheinungen am ermüdeten Muskel. (Wien. Med. Rundschau, XVII).

SCHENCK, Ueber Aggregatzustand der lebendigen Substanz, besonders des Muskels. (Pflüger's A., LXXXII).

SCHULTZ, Ueber den Einfluss der Temperatur auf die Leistungsfähigkeit der längsgestreiften Muskeln der Wirbelthiere. (Arch. f. Physiol., I, s. 1).

STRAUB, Zur Muskelphysiologie des Regenwurms. (Pflüger's A., LXXIX, s. 379).





TIGERSTEDT, Untersuchungen ueber die Latenzdauer der Muskelzuckung und ihrer Abhängigkeit von verschiedenen Variabeln. (Arch. f. Physiol., 1885, S. 13); Mittheilungen aus dem physiol. Labor. der Carolinischen Instituts in Stockholm., H. III, s. 1.

VARIGNY (DE), Sur quelques points de la physiologie des muscles lisses chez les invértebres. (C. R. Soc. de Biol., 1885, pag. 656).

WERWORN, Allgemeine Physiologie. Fischer, Jena.

WEISS, Influence des variations de temperature sur les periodes latentes du muscle, nerf et de la moelle. (C. R. Soc. de Biol., janvier, 1900).

WINKLER, Ein Beitrag zur Physiologie der glatten Muskeln. (Pflüger's A., LXXI).

YEO, Latent period of the scheletal muscle of the frog. (Proceed. Physiol. Soc., 1886); On the normal duration and significance of the latent period of excitation in muscle contraction. (Journ. of Physiol., IX, 5, 6, X, 1, 2).

YEO and CASH, The effects of certains modifying influences on the latent period of muscle contraction. (Proceed. of the R. Soc., XXXIII, 462).

Spiegazione della Tavola.

FIGURA I. — *Esperimento XXXVIII.* — Rana esculenta normale, femmina. Peso gr. 27. Temperatura del ranaio + 14°. 5 C. Temperatura dell'ambiente + 16°. 8 C. Gastrocnemio destro. Lunghezza mm. 30. Preparato nervomuscolare. Lunghezza della leva: dalla punta al perno mm. 172; dal perno all'attacco del muscolo mm. 7. Animale curarizzato. Seconda scossa. Rocchetto secondario a 5. 5. Distanza fra gli elettrodi mm. 6 5. Distanza fra l'elettrode distale e il tendine mm. 5. Peso gr. 2 5. Tempo di eccitazione latente: *ch*, 0″. 00875; *ap*, 0″,0062.

FIGURA II. — *Esperimento XVI.* — Rana esculenta con muscoli in degenerazione grassa (n. 11 della Tavola) femmina. Peso gr. 26. Temperatura + 16°. C. Gastrocnemio destro. Lunghezza mm. 30 5. Preparato nervomuscolare. Lunghezza della leva: dalla punta al perno mm. 172; dal perno all'attacco del muscolo, mm. 7. Animale curarizzato. Seconda scossa. Rocchetto secondario a 6. Distanza fra gli elettrodi mm. 6. Distanza fra l'elettrode distale e il tendine mm. 5. Peso gr. 2. 5. Tempo di eccitazione latente: *ch*, 0″. 04400; *ap*, 0″. 04200.

[Istituto d'Igiene della R. Università di Torino
diretto dal Prof. Pagliani].

RICERCHE SULLA SPECIFICITÀ DEI CITORYCTES VACCINIAE.

(Con una tavola).

Dott. P. BANDINI.

Nel 1892 *G. Guarnieri* (1) metteva in evidenza in seno alle cellule epiteliali delle cornee di conigli infettati con materiale vaccinico, particolari corpiccioli, da lui denominati *Citoryctes* e interpetrati come parassiti protozoari agenti specifici dell'infezione. Tale scoperta provocò fin dal principio una larga messe di studi critici e sperimentali; e specialmente intorno alla funzione e alla natura dei *Citoryctes vaccinae* furono enunciate le più svariate opinioni.

Nè al momento presente la questione deve considerarsi risolta, poichè a mano a mano che nuovi e valenti osservatori convalidano l'opinione di *Guarnieri* aumenta il numero degli avversari.

In mezzo a tanta disparità di interpetrazioni si potrebbero attualmente (quando lo si voglia) distinguere in tre categorie i varii ricercatori che hanno intrapreso lo studio intorno alla natura e alla genesi dei *Citoryctes*:

1ª Partigiani dell'opinione di *Guarnieri*, che riconoscono perciò nei *Citoryctes* l'espressione di veri parassiti dell'infezione;

2ª Avversari, che negano la natura parassitaria dei *Citoryctes* ma li ritengono come produzioni specifiche;

3ª Avversari infine che negano ai *Citoryctes* la natura parassitaria e la specificità, interpetrandone però in vario modo l'origine loro.

Già nel 1893 contro l'opinione di *Guarnieri* sorsero per i primi *Ferroni* e *Massari* (2), i quali irritando la cornea con agenti chimici, tra cui acido osmico, olio di croton, inchiostro di china, affermarono di aver ottenuto forme assolutamente identiche a quelle che si osservano dopo il trattamento vaccinale, e si ritennero inclinati a considerare per centrosomi le inclusioni cellulari descritte da *Guarnieri*.

Ma l'anno appresso 1894, il più fecondo forse di ricerche intorno a questo soggetto, *L. Pfeiffer* (3), ripetendo con numerose prove le esperienze di *Ferroni* e *Massari*, affermò essere i corpiccioli endocellulari descritti da *Guarnieri* elementi specifici del vaccino e non riproducibili con nessun' altra sostanza estranea. In questo stesso periodo di tempo alle conclusioni di *Pfeiffer*, si associano numerosi altri ricercatori tra i quali principalmente notevoli *A. Ruffer* e *G. Plimmer* (4), *J. Clarke* (5) e *Monti* (6).

Si succedono poi negli anni 1895-1896 gli interessanti lavori di *M. Kourloff* (7), di *Solowtzoff* (8), di *E. Pfeiffer* (9), tutti concordi a sostenere e convalidare l'asserto di *Guarnieri*.

Contro questi difensori l'opinione di *Guarnieri* sorgono *P. Salmon* (10) nel 1897, *A. Hückel* (11) e *Bossalino* (12) nel 1898, i quali si dichiarano categoricamente contrari ad ammettere la natura parassitaria dei *Citoryctes*, riconoscendone bensì la specificità, per essersi ogni sostanza all'infuori di linfa vaccinica, dimostrata incapace a determinare la loro comparsa. Ma mentre *Salmon* ritiene le forme descritte da *Guarnieri* come leucociti polinucleati penetrati entro la cornea, *Hückel* e *Bossalino* invece le considerano come prodotti di una alterazione particolare del protoplasma delle cellule epiteliali.

Sempre in questo medesimo anno 1898, da una parte *London* (13) conferma l'opinione di *Salmon* circa l'origine dei *Citoryctes*, ma nega loro qualsiasi specificità dal punto di vista dei loro rapporti con il vaiuolo; dall'altra invece *Wa-*

sielewski (14), *Bosc* e *Musso* (15) si pronunciano ancora in favore dell'opinione di *Guarnieri*.

Tra gli studi più recenti meritano di essere menzionati quelli di *Gorini* (16), dell'*Anna Foà* (17) che ricusa di considerare i *Citoryctes* come esseri viventi, quelli di *Roger* e *Weil* (18), *Funck* (19), *Ishigami* (20) ricercatori tutti che riconoscono invece nell'infezione vaiuolosa il parassita sporozoario, e infine i lavori di *Casagrandi*, *Santori* (21) e *Councilman* (22). Quest'ultimo in base a personali ricerche ammette non solo l'identità tra vaccino e vaiuolo, ma viene altresì a stabilire un doppio ciclo per l'agente patogeno: un ciclo asessuato cioè, che si riscontrerebbe nel vaccino, ed uno sessuato che si osserverebbe nel vaiuolo. Le sue affermazioni però sono state già contradette da *Schrumpf* (23) il quale considera i presupposti parassiti descritti da *Councilman*, come forme degenerative.

Nel corso di questo stesso anno 1905 sono comparsi i pregevoli lavori di *Siegel* (24), di *S. Psowazek* (25) e *A. Negri* (26). Le ricerche di *Negri* presentano poi un interesse tutto particolare, poichè egli è riuscito per il primo a riprodurre i *Citoryctes* nella cornea dei conigli e le pustule tipiche sulla cute di animali recettivi, con l'inoculazione di vaccino sottoposto a filtrazione.

Ho lasciato appositamente per ultimo le interessanti ricerche eseguite nel 1903 da *Sikorski* (27), poichè fu appunto in base ai resultati ottenuti da questo autore che fui mosso ad iniziare ricerche personali. Coll'inoculazione nella cornea dei conigli di varie sostanze irritanti: siero di gatto, di coniglio, siero umano, siero antidifterico, tossina difterica ecc., *Sikorski* dichiara di essere riuscito ad ottenere forme simili ai *Citoryctes*, in special modo evidenti, mediante l'impiego della tossina difterica.

Lo scopo del mio lavoro adunque fu di accertare se realmente i *Citoryctes* sono produzioni specifiche del vaccino, o, se per avventura, come afferma *Sikorski*, non sia possibile riprodurli con qualche sostanza irritante della cornea, diversa dalla linfa vaccinica; poichè è chiaro, che ogni studio ulteriore in questo campo, deve essere preceduto da questo della

specificità. Ho iniziato pertanto una serie di ricerche adoperando come sostanze irritanti della cornea: l'acido osmico, l'olio di croton, ma più specialmente la tossina difterica, sia perchè è quella che secondo *Sikorski* meglio si presta a riprodurre fedelmente la forma dei *Citoryctes*, sia perchè a tale scopo non venne usata da nessuno dei precedenti sperimentatori.

Il materiale vaccinico e la tossina difterica mi vennero gentilmente forniti dall'Istituto Municipale d'Igiene.

* * *

Per l'inoculazione di questi varî materiali nelle cornee dei conigli mi attenni presso a poco alle stesse norme adottate dai precedenti ricercatori: Con un piccolo ago da cataratta sterilizzato in acqua bollente praticavo una incisione il più superficialmente possibile nelle parti centrali della cornea, e talvolta, per rendere più facile la ricerca del punto di innesto, lungo tutto l'asse equatoriale dell'occhio; sull'incisione prodotta, strisciavo nuovamente l'ago imbrattato del materiale da inoculare. Per impedire poi che il prodotto di inoculazione venisse asportato dal liquido lacrimale, mantenevo per qualche tempo le palpebre dilatate per mezzo di un comune blefarostato.

A diversi intervalli di tempo, esaminavo le cornee, sia a fresco, su brandelli di epitelio raschiati nel punto d'inoculazione e colorati con ematossilina, safranina, picrocarminio; sia in sezioni, sottoposte al trattamento di diverse sostanze coloranti. Quando mi proponevo di eseguire delle sezioni, invece di escidere in giro solamente la cornea, preferivo enucleare l'occhio intero portando tutto il globo oculare nel liquido fissatore e nei liquidi successivi; così facendo si evita che la cornea si raggrinzi e formi delle pieghe.

Come liquido fissatore adoperai a preferenza il sublimato acido e per la colorazione delle sezioni mi servii principalmente della ematossilina al clorario, della miscela *Biondi-Ehrlich*, della ematossilina ferrica *Heidenhain*, la quale ultima offre ottimi risultati come anche *Voigt* (28) ha avuto occasione di osservare.

* * *

Ho seguito attentamente il corso delle manifestazioni visibili all'occhio, che si succedono nella cornea dei conigli iniettati delle varie sostanze prese in esame.

Per ciò che riguarda l'innesto vaccinico, intanto ho potuto constatare che dopo 8 e anche 10 ore, nel punto d'innesto non si nota il minimo intorbidamento e tutta la superfice corneale apparisce perfettamente trasparente; solo alcune volte fra le 6 e 12 ore, si rendono visibili leggeri sintomi d'iperemia della congiuntiva con secrezione oculare. Ventiquattro, trentasei ore dopo l'innesto, nel punto dove venne praticata la lesione si comincia a vedere una piccola rilevatezza formata dallo strato epiteliale, la quale va a mano a mano aumentando col progredire del tempo. Dopo 70–80 ore illuminando la cornea, si possono mettere in evidenza molte di queste piccole elevazioni epiteliali trasparenti, come un'eruzione di puntolini miliarici, disseminati irregolarmente nelle vicinanze del punto leso. Talvolta manca ogni intorbidamento della cornea, ma generalmente in questo periodo essa comincia ad opacarsi più o meno estesamente, ed a stabilirsi nel punto d'innesto una piccola ulcerazione irregolare con tendenza ad estendersi in larghezza e profondità.

Per ciò che riguarda l'innesto della tossina difterica, se questa viene usata tal quale senza previa diluizione, ho notato che già dopo qualche ora la congiuntiva si presenta iperemica e le palpebre edematose. Dopo 24 ore le palpebre sono chiuse e sgorga da queste un materiale muco-purulento, mentre la cornea apparisce già diffusamente opacata e presenta una estesa ulcerazione nel punto d'innesto; generalmente nel corso di 48 ore la maggior parte dell'epitelio corneale cade in necrosi.

Se si adopera la tossina difterica diluita 5-10 volte del suo volume, i fenomeni descritti presentano una evoluzione più calma, ma già dopo 24 ore si può scorgere un intorbidamento evidente sul punto d'innesto, mentre il rimanente della

cornea si mostra ancora trasparente; inoltre la muccosa palpebrale e del globo oculare in questo tempo è già fortemente iperemica e scola del liquido lacrimale.

Macroscopicamente quindi le differenze che intercedono tra l' innesto corneale di materiale vaccinico e difterico, sono da riferirsi principalmente alla maggiore celerità ed intensità con cui si manifestano i fenomeni provocati dalla tossina e che si risolvono, come si è detto, nel determinare più marcati i fatti flogistici per parte della congiuntiva e più precoci e più diffusi l' intorbidamento e l' ulcerazione corneale.

Tuttavia si può affermare che all' infuori di questi fatti, tanto la tossina difterica diluita che la linfa vaccinica producono nelle cornee dei conigli un certo numero di fenomeni, macroscopicamente tra loro non molto dissimili.

* * *

Se esaminiamo al microscopio le sezioni di una cornea inoculata di linfa vaccinica, è facile scorgere nel punto d'inoculazione e nelle zone d' epitelio neoformato, particolari corpiccioli dalla figura la più svariata, contenuti nel protoplasma cellulare. Essi si presentano all' occhio dell' osservatore ora sotto forma di piccoli punti appena percettibili, ora in forma di corpiccioli rotondeggianti od ovalari, talvolta riuniti a due come diplococchi, ora in forma di piccoli ammassi a contorni più o meno irregolari e sinuosi.

Queste formazioni speciali, che *Guarnieri* denominò *Cytorictes* e interpetrò come parassiti, sono situati in numero di uno, due e talvolta tre nel protoplasma delle cellule epiteliali generalmente ipertrofiche, e si osservano negli stadi iniziali sempre disposti in vicinanza del nucleo che sembra come compresso e spinto da un lato.

Inoltre si possono scorgere talvolta dei frammenti nucleari, delle cellule in cariocinesi, dei globuli bianchi emigrati, ma tali elementi estranei non possono dare luogo a confusioni: i veri *Citoryctes* (e ciò è importante ad osservarsi) non sono immersi nella massa protoplasmatica, ma da questa risultano separati

per mezzo di uno spazio trasparente che tutti li circonda, così che vengono a trovarsi come protetti in una specie di nicchia che è sempre più grande del corpicciolo incluso, e generalmente proporzionata alla grandezza di esso. Negli stadi più avanzati del processo questa specie di nicchia si ingrandisce e finisce per occupare quasi tutto il protoplasma.

Inoltre i veri *Citoryctes* si distinguono dalle formazioni sopradette per il modo speciale col quale assumono le sostanze coloranti e per la forma del loro corpo sempre molto più regolare.

La cellula che contiene tali inclusioni si presenta, come abbiamo detto, generalmente ipertrofica, ma nella grandissima maggioranza dei casi non si osserva nulla che dia a divedere alterazione alcuna per parte del nucleo, il quale sembra invece restare indifferente all' azione di questi nuovi prodotti.

Potei osservare quasi sempre i *Citoryctes* di *Guarnieri* nelle cornee dei conigli 18, 24, 48, 72 ore dopo l' innesto, ma generalmente mi sono apparsi più numerosi e visibili nel corso della seconda e terza giornata.

Per ciò che riguarda la loro colorabilità notai che essi offrono un comportamento elettivo per la maggior parte dei colori nucleari; si colorano bene in nero per l'ematossilina ferrica, in rosso per la safranina o il rosso magenta e in bleu per la thionina.

Tale il reperto ottenuto nelle cornee dei conigli innestate di materiale vaccinico; confrontando questo con quello ottenuto pel trattamento colla tossina difterica, sarà facile rilevare come queste due diverse sostanze producono fenomeni sostanzialmente diversi.

Sottoponendo all' esame microscopico le sezioni di una cornea trattata con tossina difterica dopo 18-24 ore dall'inoculazione, si rimane sorpresi di vedere subito ad un primo esame, come lungo tutta la zona d' inoculazione sieno comparse una quantità di nuove produzioni affatto estranee al tessuto normale: sono formazioni di ogni grandezza e di ogni forma che si presentano alla nostra visione, le quali, avendo invaso tutto il campo dell' epitelio trattato, sono andate disseminandosi in ogni punto del territorio colpito.

Esaminando più attentamente, si nota che alcune forme di questi nuovi prodotti potrebbero trovare un eguale riscontro con qualcheduna di quelle osservate a proposito dei *Citoryctes*. Ma per l'osservatore scrupoloso, che abbia proceduto nel suo esame su preparati di confronto, non è difficile scorgere le differenze che in ogni caso esistono per le due diverse specie di produzioni. Difatti nell'innesto per tossina difterica, si ha una preponderanza di forme simili a goccioline nettamente rotonde e giammai si riscontrano le altre forme proprie dei *Citoryctes*. La diversità è inoltre evidente per riguardo alle dimensioni; col trattamento per tossina difterica si passa per grado, da neo-formazioni piccolissime ad altre grandissime e perfino a vere masse di sostanza cromatinica (come avrò occasione di dire), di cui taluna può occupare il posto di una o due cellule epiteliali.

Queste formazioni anormali si trovano entro il protoplasma cellulare e negli spazii intercellulari e in corrispondenza del nucleo, a differenza dei *Citoryctes* che sono sempre contenuti nel protoplasma delle cellule. Inoltre le formazioni prodotte dalla tossina difterica possono trovarsi entro una cellula persino in 5 e 6, disposte irregolarmente nella massa protoplasmatica stessa, a differenza dei *Citoryctes* i quali difficilmente sorpassano la cifra di due, eccezionalmente di tre.

Parlando delle modificazioni che produce il vaccino nel corpo cellulare, ho richiamato l'attenzione sovrattutto in quello spazio trasparente che a guisa di nicchia racchiude ogni *Citoryctes*; per quanta attenzione abbia posta, non ho mai riscontrato una sola volta questo particolare nelle cornee trattate con tossina difterica, e ciò mi sembra costituire un altro dato differenziale di grande importanza. Inoltre, mentre la presenza dei *Citoryctes* per nulla influisce sull'integrità del nucleo della cellula che li contiene, nelle cornee trattate con tossina difterica, i nuclei della regione colpita presentano segni evidenti di una degenerazione cariolitica, e per di più i contorni delle cellule appariscono poco marcati e talvolta non più definibili.

Per ciò che riguarda la colorabilità di queste formazioni

estranee prodotte dalla tossina difterica, si nota che esse si colorano come i *Citoryctes* con diverse sostanze, ma più di questi ritengono il colore, e in particolar modo al trattamento con l'ematossilina ferrica assumono una tinta più marcatamente nera.

Infine tali formazioni prodotte dall'azione della tossina difterica, compaiono nella cornea assai più precocemente dei *Citoryctes*, poichè specialmente colla tossina difterica non diluita, si riscontrano sempre numerose 10-12 ore dopo l'inoculazione.

Con l'impiego adunque della tossina difterica si producono nella cornea dei conigli delle formazioni anormali, le quali differiscono essenzialmente dai *Citoryctes:* per la quantità; per la forma; per le dimensioni; per l'ubicazione; per essere contenute in numero maggiore entro il protoplasma cellulare; per la mancanza poi di quello spazio trasparente, caratteristico e particolare dei *Citoryctes;* per il fatto, che il nucleo presenta tutte le fasi di una vera degenerazione cariolitica mentre la cellula contenente *Citoryctes* è ipertrofica, ma col nucleo apparentemente almeno inalterato; infine per la colorabilità.

Non sto a riferire i reperti ottenuti mediante l'inoculazione nella cornea con olio di croton, acido osmico, vapori di acido osmico, perchè con queste sostanze potei solo notare un'abbondante infiltrazione di leucociti con gravi lesioni protoplasmatiche e nucleari, specialmente per parte dell'azione dei vapori di acido osmico, ma mai mi riuscì di scorgere forma endocellulare alcuna simile ai *Citoryctes.*

Il reperto microscopico costante che si ottiene mediante l'impiego della tossina difterica, sembrami offrire un criterio sicuro per giudicare l'origine di queste formazioni anormali che ne conseguono e che devono considerarsi in parte come granuli ed ammassi di cromatina, derivati dal disfacimento nucleare e in parte da frammenti di nuclei dei leucociti polinucleari emigrati nella regione, alcuni dei quali sono bene visibili e bene riconoscibili.

Per ciò che concerne la natura e l'origine dei *Citoryctes* io mi astengo da qualsiasi giudizio; ma le numerose espe-

rienze eseguite, mi autorizzano a concludere, che con sostanze estranee, e neppure colla tossina difterica, giudicata la più atta, si riesce a riprodurre forme simili a quelle tipiche dei *Citoryctes* e però a ritenere i *Citoryctes* di *Guarnieri*, un prodotto specifico dell' infezione vaccinica.

Letteratura.

1. G. Guarnieri, Ricerche sulla patogenesi ed eziologia dell' infezione vaccinica e vaiuolosa. (Arch. per le scienze mediche, vol. XVI, 1892); Sur les parasites de la variole et du vaccin. (Archiv. italiennes de biologie, 1895, vol. XXII); Ulteriori ricerche sulla etiologia e sulla patogenesi della infezione vaccinica. (Clinica Moderna. Firenze, 1897).
2. Ferroni e Massari, Sulla pretesa scoperta del Guarnieri riguardo la infezione vaccinica e vaiuolosa. (La Riforma Medica, 1893).
3. L. Pfeiffer, Zur Kenntniss des Variolaparasiten und seiner biologischen Varietäten. Penzoldt und Stintzing, Handbuch der speciellen Therapie innerer Krankheiten, 1894.
4. Ruffer, und G. Plimmer, Researches on vaccinia and variola. (The British medical journal, 1894, vol. I, pag. 1412).
5. I. Clarke, A note on variola and vaccinia. Transactions of the pathological Society of London, 1895, vol. 46. pag. 193.
6. A. Monti, Sur l'étiologie de la variole et sur les localisations du virus varioleux. (Archiv. italiennes de biologie, 1895, vol. XXII, pag. 131).
7. Kourloff, Cytoryctes vaccinae Guarnieri. (Archives russes de pathologie de médecine clin. et de bacteriol., 1896, fasc. I, pag. 62).
8. N. Solowtzoff, Des microorganismes de la variole. (Achiv. russes de path., de méd. clin. et de bacteriol. 1897, t. IV, fasc. I, pag. 82).
9. E. Pfeiffer, Ueber die Züehtung des Vaccineerregers in dem Corneaepithel des Kaninchens, Meerschweinchens und Kalbes. (Central. f. Bakteriol., 1895, vol. XVIII, pag. 769).
10. P. Salmon, Recherches sur l'infection dans la vaccine et la variole. (Annales de l'Institut Pasteur, 1897, vol. XI, pag. 289).
11. A. Hückel, Die Vaccinekörperchen, nach Untersuchungen an der geimpften Hornhaut des Kaninchens. (Supplementheft der Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, 1898).
12. Bossalino, Intorno alle infezioni vacciniche della cornea. (Arch. per le scienze mediche, 1898).
13. S. London, Des corpuscules de Guarnieri. (Journal. russe d'Hygiène publique, 1896, n. 6, pag. 139).
14. Wasielewski, Ueber die Form und Färbbarkeit der Zelleinschlüsse bei Vaccieinmpfungen. (Centr. fur Bakt. 1897, v. XXI. Münchener

medicinische Wochenschrift, 1898); Beiträge zur Kenntniss des Vaccine. Erregers. (Zeit. f. Hygiene, 1901, pag. 212).
15. Bosc et Musso, Les parasites de la vaccine. (La Presse médical, 1898, pag. 200).
16. Gorini, Arch. per le scienze mediche 1899. (Archives de parasitologie, 1901; Central. fur Bakt., 1900, Bd. XXVIII; Central. f. Bakt., 1902, Bd. XXXII).
17. Anna Foà, Studio sui « citoryctes vacciniae. Note I e II. (Rend. della R. Acc. dei Lincei, 1903).
18. Roger et Weil, Recherches sur le parassite de la variole. (La Presse médical, 1900, n. 98).
19. Funck, L'agent etiologique de la vaccine et de la variole. (Centr. fur Bakt., 1901).
20. Ishigami, Ueber die Kultur des vaccine ecc. (Central. fur Bakt., 1902, Bd. XXXI, n. 15).
21. Santori, Filtrazione, diluzione e triturazione del vaccino. (Annali d'Igiene Sperimentale, anno 1904, fasc. IV).
22. T. Councilman, Sul parassita del vaiuolo. (Semaine médic., 1903, n. 23).
23. Schrumpf, Protozoi nel vaiuolo. (Virch. Arch., 1905).
24. Siegel, Untersuchungen über die aetiologie der Pocken und der Maul und Klauenseuche. (Anhang zu den Abhandlungen der Königl. Preuss. Akademie, 1905).
25. S. Prowazek, Untersuchungen über das Wesen des Vaccineerregers. (Deutsche medizinische Wochenschrift, 1905, n. 19, pag. 752-754).
26. A. Negri, Esperienze sulla filtrazione del virus vaccinico. Nota I. (Gazzetta medica Italiana, n. 18, 1905).
27. Sikorsky, Archives des Sciences biologiques, 1903, t. IX, pagine 461-497).
28. Voigt, Protozoen der Vaccine. (Münch. med. Wochenschrift, 1897).

Spiegazione della Tavola.

Le fototipie della tavola annessa sono riproduzioni di microfotografie eseguite con l'obiettivo semi-apoc. $^1/_{15}$ Koristka e l'oc. da proiez. n. 2.

Nelle figure 1-2 della tavola sono riprodotte le immagini microscopiche di due sezioni distinte di cornee di coniglio, innestate di materiale vaccinico.

Colorazione: ematossilina ferrica Heidenhain.

Nelle figure 3-4 sono riprodotte invece le immagini microscopiche di due sezioni distinte di cornee di coniglio, innestate di tossina difterica.

Colorazione: ematossilina ferrica Heidenhain.

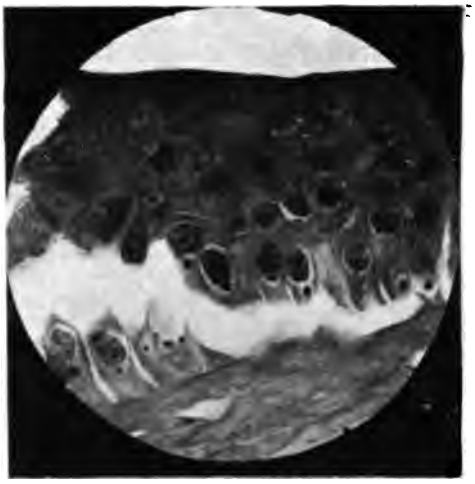


FIGURA 1.

FIGURA 2.

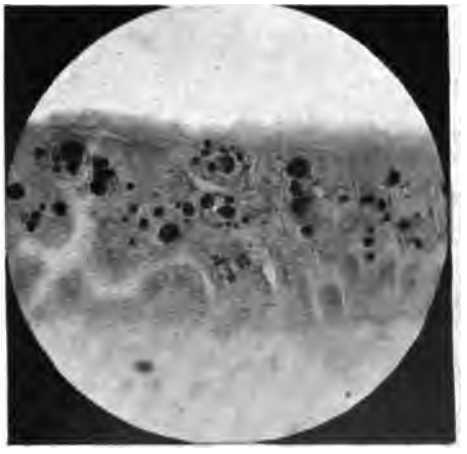


FIGURA 3.

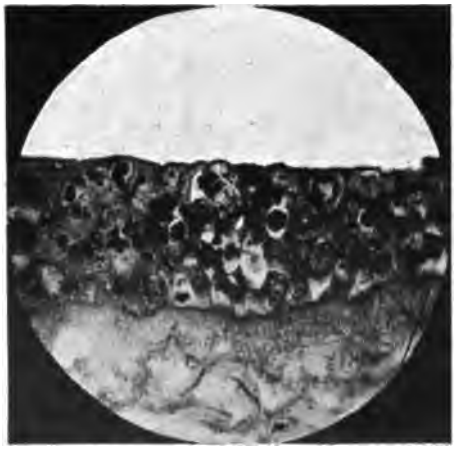


FIGURA 4.

Firenze — Soc. Tip. Fiorentina — 1-1906.

Dott. P. Bandini. — Ricerche sulla specificità dei Citoryctes vacciniae.

[Dagli Istituti di Farmacologia e di Medicina Legale
della R. Università di Sassari
diretti dai Professori G. Coronedi ed R. Magnanimi].

IL RENE DEL CANE DOPO L'ABLAZIONE COMPLETA DELL'APPARECCHIO TIRO-PARATIROIDEO.

Ricerche
del Dott. P. MANCA, Assistente di Medicina Legale.

I. Introduzione.

Il corso regolarmente grave e rapido della fenomenologia tiro-paratireopriva nel cane, ha rappresentato senza dubbio sempre una circostanza assai sfavorevole allo studio sistematico e particolareggiato dei numerosi sintomi caratteristici e delle alterazioni anatomiche eventualmente esistenti negli animali d'esperienza. A ciò con ogni ragione sembrano da ascriversi le numerose lacune che si incontrano allora quando, con attenzione e lungi da preconcetti, si legge tutto quello che è stato scritto intorno all'argomento.

Certamente non era sfuggita a fisiologi ed a patologi l'importanza della ricerca di espedienti atti a prolungare la sopravvivenza degli animali operati di tiro-paratiroidectomia. Ma purtroppo (se si eccettuano gli effetti favorevoli delle organoterapia, i quali d'altronde sono transitori) i tentativi isolati, che qua e là appaiono nella letteratura, diretti al conseguimento di questo scopo, non avevano mai condotto che a scarso risultato per non dire nullo, fino a quando vennero alla luce gli studî sperimentali del prof. *Coronedi*. Questo autore, come è noto, con ampia serie di ricerche dimostrava la

possibilità di immunizzare temporaneamente gli animali (cane e coniglio) di fronte agli effetti gravi e mortali della tiro-paratiroidectomia completa, mediante l'alimentazione, sopratutto preventiva, con grassi alogenati [1].

Con questo procedimento, nell'Istituto farmacologico di Sassari si poterono conservare per lungo tempo, anche per anni, in vita ed in apparenti condizioni di perfetta salute molti animali che avevano sopportato l'ablazione completa dell'apparecchio tiro-paratiroideo, e che successivamente offrirono, in forma attenuata e cronica, la caratteristica e ben nota fenomenologia.

Sfruttando un simile ricco materiale d'osservazione, in questo stesso Istituto farmacologico si sono già intraprese ricerche sistematiche intorno alla funzione di questi organi glandolari a secrezione interna protettiva. Per tacere di molti punti interessanti del tema, onde non uscire dai confini proprî di questa nota, faccio solo rilevare ciò che si riferisce ai rapporti funzionali esistenti tra gli organi glandolarî citati (tiroide e paratiroidi) ed il rene. Quantunque tali rapporti non si possano dire sino ad oggi completamente ignorati, tuttavia è lecito affermare che essi non hanno mai attirato tutta quella somma di considerazione, che indubitatamente meritano nello studio della funzione tiro-paratiroidea.

In quest'anno, con numerose esperienze fisiologiche eseguite dal prof. *Coronedi* (esperienze che quanto prima da Lui saranno pubblicate nei loro particolari) è stata messa fuori di ogni dubbio *l'esistenza di un rapporto fisiologico costante e di fondamentale interesse, fra l'apparato tiro-paratiroideo ed il rene.*

Per completare lo studio intorno a questo rapporto funzionale, era sommamente interessante l'esame anatomo-patologico del rene degli animali d'esperimento, tanto più che il reperto di eventuali alterazioni morfologiche poteva servire

---

[1] Vedi: G. Coronedi, *Secrezioni interne e loro chimismo.* (Archivio di Fisiologia, Vol. II, F. I, 1904). In questo lavoro si trova la letteratura dell'argomento.

di base alla interpretazione delle alterazioni funzionali evidenti, riscontrate di regola dal *Coronedi* in ogni caso. Fu perciò che il professore stesso, sino dal principio del corrente, anno scolastico, mi incaricò di eseguire, sotto la sua direzione, uno studio istologico sistematico intorno al rene di alcuni degli animali appartenenti alla sua serie di esperienze.

Come si vedrà dal seguito di questo lavoro, il risultato delle ricerche è stato molto abbondante d'interesse non solo in sè medesimo, ma anche in rapporto a quanto è stato osservato dal Coronedi come ho già detto, nel dominio fisiologico a questo proposito.

* * *

Se si tiene conto della costanza con la quale si sviluppano negli animali in preda alla fenomenologia tiro-paratireopriva, alterazioni del rene, e se si considera sopratutto la loro regolarmente notevole importanza, non si può a meno di constatare la relativa miseria della letteratura sotto tale punto di vista. Allo scopo di evitare inutili ripetizioni e per amore di brevità, io preferisco rimandare l'esame della bibliografia principale all'ultima parte della presente memoria, nella quale avrò occasione di mettere a confronto i risultati da me ottenuti con quelli degli osservatori che mi hanno preceduto in questo campo.

Dopo aver fornito le notizie principali intorno alla tecnica da me seguita, passo senz'altro ad esporre nei loro particolari, le descrizioni istologiche del rene di N. 11 cani operati di tiro-paratiroidectomia, con e senza immunizzazione mediante grassi alogenati: ad ogni descrizione istologica farò precedere un brevissimo riassunto della osservazione fisiologica, togliendo qualche appunto dal giornale di laboratorio del prof. *Coronedi.*

Relativamente all'ordine dell'esposizione delle singole osservazioni, ho creduto bene di attenermi, per vantaggio di chi legge, al criterio dell'entità delle alterazioni, procedendo in scala discendente dalle più alle meno gravi.

II. Tecnica delle osservazioni.

Dopo avere eseguito accuratamente l'esame macroscopico del rene, passavo alle ricerche istologiche. Per queste erano sufficienti i comuni metodi di tecnica raccomandati dai libri relativi.

I pezzettini di rene, tolti quanto prima era possibile dal cadavere, venivano immediatamente fissati in alcool, in liquidi a base di sublimato (liquido di *Zenker*, sublimato picrico) e di acido osmico (liquido di *Flemming*): quest'ultimo per lo studio di eventuale degenerazione grassosa. Di poi i pezzi erano accuratamente lavati, passati nella serie successiva degli alcool, inclusi in paraffina e tagliati. In molti casi furono eseguite numerosissime sezioni in serie. Le sezioni si coloravano con ematossilina ed eosina o con carmino, picrocarmino, e, per i pezzi provenienti dal liquido di *Flemming*, con safranina. Le sezioni colorate erano montate in balsamo.

III. Osservazioni sperimentali.

Osservazione 1ª. — Cane volpino, giovane, robusto, del peso di Kg. 6,700. Il 15 marzo 1905 subisce l'estirpazione completa dell'apparato tiro-paratiroideo. L'animale presenta una grave fenomenologia caratteristica, ma con decorso eccezionalmente saltuario, quasi intermittente. Fra i sintomi è spiccata l'*albuminuria*, la quale di lieve da principio, diviene grave verso il termine dell'esperienza. Muore nel pomeriggio del 5 maggio 1905. Durante la massima parte del decorso sperimentale, fu alimentato con pane e carne e solo negli ultimi giorni di vita, con latte. All'autopsia si riscontra il rene piuttosto impiccolito, duro, con capsula facilmente distaccabile: nella sostanza corticale evidenti traccie di degenerazione adiposa.

Descrizione istologica. — Il rene presenta notevolissime alterazioni che colpiscono tanto il parenchima che il connettivo e che hanno sede tanto nella sostanza corticale, quanto nella midollare. Molti glomeruli fortemente congesti, riempiono quasi tutta la cavità capsulare. Molte anse sono rivestite di epitelio, mentre in altre questo è caduto. In altri punti notansi invece capsule piccole contenenti glomeruli raggrinzati: all'intorno delle capsule si vedono larghe zone di connettivo ricco di

elementi giovani, zone le quali comprimono le capsule e schiacciano quei tubuli renali e quei vasi che stanno sul loro decorso. In corrispondenza di questi punti si vedono dei glomeruli in stato di notevolissima atrofia. Gli epitelî dei tubuli contorti hanno perduto i loro caratteri di cellule a bastoncino. Il protoplasma è irregolarmente granuloso e qua e là contiene piccole goccioline di grasso, le quali si vedono pure nell'interno di alcuni nuclei. Solo in qualche canalicolo contorto notansi fatti assai estesi di degenerazione grassa. Nei canalicoli contorti, come pure in molte delle anse di *Henle* e nei canalicoli retti, si osserva un essudato granuloso e detriti di epitelî. Nella sostanza midollare, oltre a fenomeni infiammatorî e degenerativi dei canalicoli renali, troviamo delle larghe striscie di connettivo più o meno ricco di elementi giovani, che decorrono per lo più parallelamente ai tubuli retti e collettori, i quali vengono da queste zone più o meno notevolmente compressi. In vicinanza ai vasi di medio calibro, le cui pareti sono ispessite, si vedono qua e là dei tratti abbastanza estesi di infiltrazione parvicellulare.

In questo caso abbiamo dunque a che fare con un processo infiammatorio acutissimo, in cui le alterazioni parenchimatose si associano alle interstiziali.

Osservazione 2ª. — Cane da pastore, giovane, molto robusto, del peso di Kg. 6. Alimentato con grasso bromato. Il 23 dicembre 1904 si eseguisce la tiro-paratiroidectomia completa, e due giorni dopo incomincia una fenomenologia acutissima con carattere di singolare gravità. L'animale muore il 4 gennaio 1905. Durante il decorso del quadro morboso il cane sofferse talora di vera anuria: quando orinava emetteva scarsissima quantità d'*orina fortemente albuminosa*. Fu alimentato con pane, carne e nei periodi più gravi della fenomenologia, con latte. All'autopsia il rene si mostra notevolmente aumentato di volume: la sostanza corticale mostra segni evidenti di degenerazione grassa, i glomeruli e le piramidi si mostrano fortemente congesti.

Descrizione istologica. — Glomeruli molto congesti, tanto che è scomparsa completamente la cavità capsulare. Le cellule dei tubuli renali, per quanto si riferisce al nucleo, sono abbastanza ben conservate, mentre il protoplasma è pallido e si colora con difficoltà. Nell'interno di molti tubuli si vede un'abbondante essudazione albuminosa. Qua e là tanto nella porzione corticale, quanto nella midollare, notansi tratti poco estesi di infiltrazione parvicellulare recente. Nei preparati fissati alla *Flemming*, si osserva degenerazione adiposa abbastanza intensa, la quale sta a carico sopratutto dei tubuli contorti.

Qui abbiamo dunque a che fare con un processo assai acuto e prevalentemente parenchimatoso.

Osservazione 3ª. — Cane da caccia, adulto, robusto, del peso di Kg. 10,500. L'orina contiene debole traccia di albumina. Il 30 marzo 1905: tiro-paratiroidectomia completa. Dopo tre giorni si manifesta in forma progressivamente grave il quadro acuto caratteristico, che lo conduce a morte nella notte dal 7 all'8 aprile 1905. L'*orina* era *fortemente albuminosa*. Alimentazione come nelle esperienze precedenti. Il rene appare molto congesto e la sostanza corticale presenta striature grigiastre.

Descrizione istologica. — Nulla di anormale presentano i glomeruli: l'epitelio capsulare è ben conservato, ma nell'interno di qualche capsula si scorge un po' di essudato. Piuttosto pallidi si mostrano gli epiteli dei tubuli contorti, il cui protoplasma è fortemente granuloso. Le cellule delle anse di *Henle*, dei tubuli retti e collettori sono ben conservate. Nell'interno di molti tubuli retti notasi una abbondante essudazione albuminosa e qualche raro cilindro ialino. Nella corticale trovasi qualche zona isolata e poco estesa di infiltrazione parvicellulare ricca di giovani elementi, mentre in qualche altro punto, questi sono meno numerosi e predomina il tessuto fibroso: tali lesioni tuttavia sono molto rare.

Anche in questo cane adunque possiamo affermare la esistenza di un processo acuto, in cui le alterazioni parenchimatose predominano sulle interstiziali.

Osservazione 4ª. — Cane barbone, bastardo, giovane, robusto, del peso di Kg. 6: alimentato con grasso bromato. Il 23 dicembre 1904 si eseguisce la tiro-paratiroidectomia completa. Il 27 mattino, in forma gravissima, incominciano i sintomi acuti ai quali lentamente si aggiungono i fenomeni della cachessia strumipriva: l'animale muore la mattina del 18 gennaio 1905. *L'orina da principio lievemente, divenne più tardi fortemente albuminosa.* Alimentazione come nelle osservazioni precedenti. Nel rene piuttosto impicciolito di volume, si vede la sostanza midollare fortemente congesta, e la corticale d'aspetto grigiastro.

Descrizione istologica. — Con preferenza nella corticale e sopratutto nella linea di separazione fra questa e la midollare, appaiono le note di un'intensa congestione. Nella midollare al contrario e in vicinanza delle papille, manca questo fatto. I glomeruli non sono congesti e lo spazio capsulare mostrasi abbastanza ampio. Le pareti vasali non sono ispessite e così pure in via generale può dirsi della capsula del rene e del connettivo interstiziale. Eseguendo numerose sezioni, anche in serie, si può constatare bene quanto sopra ho descritto. Tuttavia in qualche preparato apparisce un certo ispessimento connettivo perivasale: tale ispessimento è disposto a guisa di bandellette che circondano le arteriole e che sono notevolmente ricche di elementi giovani. In qualche altro punto questi elementi vanno assumendo sempre più aspetto fusi-

forme allungato, mentre aumenta il tessuto fibroso. Ad ogni modo però simile reperto può considerarsi come molto scarso, in quanto che prima di trovarlo occorre eseguire molti preparati anche in serie. Si noti che l'alterazione descritta ha sede nel limite fra corticale e midollare. Ben conservato è l'epitelio delle capsule di *Bowmann*, nel cui interno manca essudazione, i canalicoli contorti posseggono nuclei di aspetto normale e così pure dicasi per le anse e per gli altri tubuli. Al contrario il protoplasma di questi appare pallidissimo e in certi punti quasi trasparente. Simili fatti, benchè abbastanza generali, assumono carattere più spiccato nella corticale, ove la forma delle cellule di alcuni tubuli è solo ricordata da alcuni filamenti residuali di protoplasma. Qua e là in alcuni tubuli si scorge una essudazione albuminosa.

In questo caso, in forma acuta predominano le lesioni del parenchima su quelle del connettivo.

Osservazione 5ª. — Cane bastardo, giovane, robusto, del peso di Kg. 6: alimentato con grasso bromato. Il 25 gennaio 1904: ablazione completa dell'apparato tiro-paratiroideo. Non presenta disturbi sino alla seconda metà del febbraio successivo, in cui incomincia ad avere in modo transitorio e saltuario, lievi fenomeni caratteristici cronici. *L'albuminuria appare nella seconda metà di aprile e dura, per quanto sempre in tenui proporzioni, meno negli ultimi giorni di vita, sino al principio del giugno 1904*, in cui l'animale muore in seguito della splenectomia. L'alimentazione fu sempre praticata con pane e carne. Il rene mostrasi notevolmente congesto.

Descrizione istologica. — Notevole congestione delle anse glomerulari: poco distinto l'epitelio delle capsule ed in alcuna di queste notasi abbondante essudazione albuminosa comprimente il glomerulo. Essudazione albuminosa recente nell'interno dei canalicoli contorti, il cui epitelio in generale appare ben conservato, per quanto in alcuni tubuli esso si presenti molto pallido e difficilmente colorabile. Anche in corrispondenza delle anse di *Henle*, dei tubuli retti e collettori compaiono qua e là fatti poco estesi di necrosi. Il protoplasma delle cellule ovunque è poco distinto e granuloso. Nulla di anormale nei vasi sanguigni. Il connettivo quasi ovunque perfettamente conservato: solo in corrispondenza della midollare qua e là si scorgono zone di ispessimento abbastanza ricco di elementi giovani. Queste zone, poco estese, si trovano in vicinanza dei vasi sanguigni. In un punto è possibile notare ancora fenomeni d'infiltrazione parvicellulare recente.

Sebbene le alterazioni parenchimatose non si possano chiamare molto intense, tuttavia superano certo per gravità ed estensione, le interstiziali che sono scarse.

Osservazione 6ª. — Cagnetta bastarda da caccia, giovane. delicata, del peso di Kg. 5,200, immunizzata con grasso iodato per via ipodermica. Il 18 gennaio 1904: tiro-paratiroidectomia completa. Sino al 28 nessun disturbo, mentre dal 29 in poi si manifestano fenomeni tiro-paratireoprivi, ma di lieve entità, i quali progressivamente si dileguano, per dar luogo ad uno stato di benessere che dura sino al 25 febbraio successivo: allora si riaffacciano, ma solo per breve tempo, i lievi disturbi sovra ricordati. L'animale morì il 21 luglio, in seguito a splenectomia. *Nell' orina non si potè scorgere albumina* (31 gennaio 1904). L'alimentazione, meno nei periodi in cui per i sintomi ricordati si praticò la somministrazione di latte, fu sempre a base di pane e carne. Il rene non presenta alcuna nota caratteristica anatomo-patologica macroscopica.

Descrizione istologica. — Nessuna lesione interstiziale. I glomeruli sono piuttosto congesti. Ben conservato è l'epitelio delle capsule di *Bowmann.* Le cellule dei tubuli contorti e delle altre porzioni del rene, sono in preda a degenerazione torbida, nella massima parte dei punti appena iniziale, in altri più avanzata. In alcuni tubuli notasi un essudato albuminoso.

Qui si ha dunque a che fare con un processo parenchimatoso lieve, e di natura subacuta.

Osservazione 7ª. — Cagnolina bastarda, giovanissima, robusta, del peso di circa Kg. 4. Il 15 aprile 1905, tiro-paratiroidectomia completa. Il 17 successivo incomincia la fenomenologia caratteristica la quale ha un andamento grave ed acuto, ma singolarmente saltuario. Muore in un accesso tetanico la sera del 23 aprile 1905. *L' orina raccolta poco prima della morte, era fortemente albuminosa.* L'alimentazione fu fatta con pane, carne e latte. Il rene piuttosto grosso, è molto congesto.

Descrizione istologica. — Se si fa astrazione da una lieve essudazione albuminosa nell'interno di alcuni canalicoli contorti e di alcuni tubuli retti, non si trovano vere e proprie lesioni. Nessuna traccia di degenerazione grassa.

Qui si tratta di un processo infiammatorio iniziale.

Osservazione 8ª. — Cane bastardo da caccia, giovane, robusto, del peso di Kg. 12,100. Alimentazione con grasso bromato. Il 28 aprile 1901, estirpazione completa dell'apparecchio tiro-paratiroideo. Nei primi due mesi soffre disturbi caratteristici, ma in forma embrionale *insieme ad albuminuria.* Tutti questi sintomi spariscono e l'animale per 18 mesi gode di perfetta salute. Poi compare una forma di mixoedema ed insieme *ritorna l' albuminuria.* Dopo una sopravvivenza di 2 anni, 1 mese e 17 giorni, viene ucciso con morfina e cloroformio. L'alimentazione fu

sempre fatta con pane e carne. Il rene macroscopicamente mostra le note di una notevole congestione e quelle di una notevole degenerazione adiposa della corticale.

Descrizione istologica. — A debole ingrandimento colpisce subito la notevole congestione di alcune parti della corticale e midollare. Alcuni glomeruli sono fortemente distesi ed occupano tutto lo spazio capsulare: nelle loro anse si scorgono qua e là corpuscoli rossi molto bene conservati. In altri punti invece il volume dei glomeruli è molto diminuito: i vasi intertubulari sono congesti in corrispondenza specialmente della porzione discendente delle anse di *Henle*, dei tubuli retti e dei tubi collettori. L'epitelio che riveste le capsule di *Bowmann*, in molti punti non si vede, mentre in altri appare, benchè colorato piuttosto pallidamente. Ben conservati nel complesso sono i tubuli contorti dalle cui cellule tuttavia, almeno in parte, è scomparso il carattere delle cellule a bastoncino. I nuclei, sia delle cellule dei tubuli contorti, come delle porzioni ascendente e discendente delle anse di *Henle*, dei tubuli retti e collettori, sono ben conservati e lasciano apprezzare le più sottili particolarità strutturali. Invece si presenta piuttosto alterato il protoplasma delle cellule in tutte le porzioni del rene: infatti esso ha assunto aspetto granuloso, appaiono pallidi e poco netti i limiti intercellulari. Sebbene un poco meno spiccati, questi fatti si verificano in corrispondenza dei tubi collettori, ma preferibilmente tale lesione si riferisce ai tubuli contorti, alle branche ascendente e discendente delle anse di *Henle*. Sono scarsissime le lesioni connettivali, nella grande maggioranza delle sezioni non si riesce a notar nulla, e solo in qualche punto scorgonsi, a forma di focolai limitati, zone di tessuto connettivo piuttosto povero di elementi giovani: queste zone comprendono cinque o sei canalicoli che di conseguenza risultano deformati e strozzati. Perfettamente normali sono le pareti dei vasi sanguigni. Nell'interno di molti canalicoli notasi la presenza di sostanza granulosa amorfa. Esaminando i preparati fissati con *Flemming*, oltre a tutto ciò si scorge una degenerazione grassosa abbastanza grave dell'epitelio di alcuni canalicoli contorti e di molte anse di *Henle*; il grasso sotto-forma di goccioline di vario volume, ha sede tanto in corrispondenza del protoplasma, quanto nell'interno dei nuclei. I nuclei non ancora colpiti dalla degenerazione, si presentano normali. Di mano in mano che ci avviciniamo alla midollare tale alterazione scompare. In alcuni vasi di questa, notansi trombi ialini.

In questo caso le lesioni parenchimatose notevoli e di carattere degenerativo, predominano sulle interstiziali.

Osservazione 9ª. — Cagna bastarda, da caccia, giovane, robusta, del peso di Kg. 8. Alimentazione con grasso bromato. Il 28 dicembre del 1904: ablazione completa dell'apparato tiro-paratiroideo. L'animale, meno un

progressivo impinguamento, non presentò mai alcun fenomeno morboso caratteristico sino al 10 febbraio 1905, in cui in seguito ad un generoso salasso morì. *Solo l'orina tolta dalla vescica dopo la morte, mostrò di contenere traccie di albumina.* L'alimentazione fu sempre fatta come nella precedente osservazione. Il rene si presentava congesto e nella sostanza corticale riuscivano evidenti i segni di una discreta degenerazione adiposa.

Descrizione istologica. — Forte congestione venosa sopratutto in corrispondenza della corticale. Anse glomerulari povere di sangue e spazio capsulare molto ampio. Poco evidente l'epitelio della capsula. Nei preparati fissati in alcool, i canalicoli contorti ed i retti offrono in molti punti evidenti segni di degenerazione torbida. Mentre in alcuni canalicoli i nuclei appaiono ben conservati, in altri sono molto pallidi ed hanno perduto le loro particolarità strutturali: alcuni canalicoli presentano un protoplasma torbido e granuloso, altri molto trasparente e vacuolizzato. Numerosi tubuli sono ripieni di essudato albuminoso. Degenerazione ialina di anse glomerulari e masse colloidi abbastanza estese nell'interno di qualche canalicolo retto. Nei preparati fissati alla *Flemming*, notasi una molto intensa degenerazione adiposa nei tubuli retti ed in alcuni canalicoli contorti: le goccioline di grasso, talora sono piccolissime, tal'altra più grandi, ed occupano così il protoplasma, come i nuclei. Non si scorgono lesioni interstiziali manifeste.

In questo caso sono spiccate le alterazioni parenchimatose di natura degenerativa.

Osservazione 10ª. — Cagnetto bastardo, piuttosto giovane e robusto, del peso di Kg. 5,200. Il 27 gennaio 1905: tiro-paratiroidectomia completa. La sera del 1° febbraio successivo incomincia la fenomenologia caratteristica, e nel pomeriggio del 2, i fatti acuti hanno raggiunto l'acme. Si uccide l'animale per dissanguamento. Alimentazione come sopra. Nel rene macroscopicamente nulla di notevole.

Descrizione istologica. — Nella corticale e più precisamente nella regione prossima alla capsula, si notano focolai d'infiltrazione parvicellulare talora abbastanza estesi, tuttavia anche allontanandosi un poco dalla corticale, qua e là si scorgono zone di connettivo ispessito e ricco assai di elementi giovani. I glomeruli in numerosi preparati si mostrano molto impiccioliti e lo spazio capsulare molto aumentato. Manca ogni traccia di essudato nelle capsule di *Bowmann*, il cui epitelio è ben conservato. Così pure ben conservati sono quasi ovunque gli epiteli dei canalicoli: ma in alcuni di essi notasi una lieve essudazione albuminosa. Numerosi cilindri ialini in corrispondenza dei tubuli retti. Manca ogni traccia di grasso.

In questo caso si nota quasi assenza di lesioni parenchimatose con predominio delle interstiziali, tuttavia non molto accentuate.

Osservazione 11ª. — Cane barbone, bastardo, giovanissimo, robusto, del peso di Kg. 4. Si immunizza con grasso iodato. Il 5 maggio 1902: estirpazione completa dell'apparecchio tiro-paratiroideo. Il cane sopravvisse all'operazione un anno, un mese ed 8 giorni, e solamente negli ultimi quattro mesi di vita offerse il quadro del mixoedema incipiente. L'alimentazione come sopra. Viene ucciso con morfina e cloroformio. Il rene non presenta macroscopicamente alcuna alterazione.

Descrizione istologica. — Nel complesso i preparati non presentano alcuna alterazione: gli unici fatti degni di nota sono costituiti da un lieve ispessimento della capsula renale, da qualche trombo ialino nei grossi capillari, e forse da qualche zona pochissimo estesa di infiltrazione parvicellulare nella corticale.

In questo caso si notano forse solo incipienti alterazioni interstiziali.

III. Considerazioni intorno ai reperti istologici e principali richiami bibliografici.

Mentre gli autori che hanno studiato l'anatomia patologica del rene negli animali stiroidati, descrivono generalmente alterazioni più o meno rilevanti dell'organo, non vanno certamente d'accordo intorno alla natura dei risultati ottenuti, di guisa che, a primo aspetto, in questo campo si nota non lieve grado di confusione. Infatti secondo alcuni autori, le alterazioni del rene sarebbero costanti e quasi specifiche del quadro tiro-paratireoprivo, per altri invece non avrebbero alcuna nota caratteristica e rientrerebbero nell'ordine delle comuni alterazioni renali più o meno gravi.

Uno dei più validi sostenitori della specificità delle lesioni del rene negli animali privati dell'apparato tiro-paratiroideo è il *Blum*, il quale in un recente ed accurato lavoro ha esposto numerosissime osservazioni che egli ha praticato

sul rene di cani stiroidati e sottoposti a differenti generi di alimentazione (1). Prima di tutto conviene notare che, secondo l'opinione di questo autore, il rene del cane stiroidato ammalerebbe solo quando la sintomatologia non conduce a morte troppo rapidamente l'animale. Perciò egli fece le osservazioni più proficue nei cani nutriti a latte, alimento che, in base a precedenti esperienze dell'autore, favorirebbe la sopravvivenza dei cani stiroidati. In questi cani stiroidati e nutriti con latte, si svilupperebbero adunque le alterazioni più spiccate, che il *Blum* attribuisce ad un veleno dotato di azione intensa e specifica sul rene. Infatti su quest'organo, a preferenza di altri ed in tempo relativamente breve, determinerebbe estese lesioni a carico del tessuto connettivo (nefrite auto-intossicatoria di *Blum*). Quando queste lesioni arrivano ad un forte grado e si origina una periglomerulite, allora si iniziano anche alterazioni parenchimatose, le quali divengono più spiccate in un terzo periodo, cioè nel momento in cui siamo giunti ad una vera sclerosi renale.

Alle affermazioni di *Blum* si possono opporre i risultati delle esperienze di *Bensen* sui conigli stiroidati (2). Il lavoro è corredato oltrechè di molti particolari, di una ricca letteratura, alla quale rimando il lettore. Secondo questo autore, le lesioni interstiziali del rene, al contrario, entrano in campo solo quando le alterazioni parenchimatose abbiano già raggiunto un notevole grado di sviluppo: quindi la nefrite *auto-intossicatoria* che consegue alla mancanza funzionale tiro-paratiroidea, sarebbe di natura del tutto differente da quella sostenuta da *Blum*.

Secondo le osservazioni di *Alonzo* (3), negli animali stiroidati sarebbero notevoli tanto le lesioni parenchimatose, a

(1) F. Blum, *Ueber Nierenveränderungen bei Ausfall der Schilddrüsenthätigkeit. Nephritis interstitialis auto-intoxicatoria.* (Arch. f. path. Anat. u. Physiol. v. R. Virchow, Bd. 166, S. 403).

(2) W. Bensen, *Beitrag zur Kenntniss der Organveränderungen nach Schilddrüsenextirpation bei Kaninchen.* (Virchow's Arch., Bd. 170, S. 229).

(3) G. Alonzo, *Sulla fisiopatologia della glandola tiroide. Nefrite conseguente all'ablazione di quest'organo.* (La Riforma medica, 1891).

carico sopratutto della sostanza corticale, quanto le interstiziali del rene.

Nei reni degli animali stiroidati sono stati descritti disturbi circolatorî di grado assai intenso da *D'Amore*, *Falcone* e *Gioffredi* (1), da *Vassale* e *Generali* (2): così pure ha fatto *Hofmeister*, il quale inoltre afferma che l'epitelio dei canalicoli contorti subisce una speciale degenerazione, consistente nella comparsa di vacuoli, spesso molto ampî, nel protoplasma cellulare (3).

Lasciando da parte l'enumerazione di altri dati bibliografici, certo di minor importanza e che per le speciali condizioni di luogo possono essermi involontariamente sfuggiti, passo ora a considerare i miei reperti ottenuti sui cani operati dal prof. *Coronedi*.

Se si considerano attentamente le alterazioni renali che abbiamo riscontrato, non si saprebbe in verità assegnarle ad un unico tipo, e tanto meno si potrebbe metterle singolarmente in pieno accordo con le osservazioni dei citati autori. È certo che nei cani del prof. *Coronedi* le lesioni più chiaramente predominanti sono le parenchimatose, le quali consistono nella presenza di essudati, in alterazioni manifeste dei protoplasmi delle cellule renali e talora anche dei loro nuclei, in fenomeni di degenerazione grassa, in caduta degli epitelî, ecc. Ha molto interesse la circostanza che i fenomeni di degenerazione adiposa non camminano sempre di pari passo con l'acutezza delle lesioni: anzi sarebbe lecito dire che nei casi in cui l'alterazione renale presenta più spiccate le caratteristiche della forma infiammatoria acutissima, grasso non si riscontra od almeno in assai piccola quantità (V. casi n. 1, 2, 4, ecc.); al contrario nei casi in cui il grasso si mostra più abbondante, fanno difetto o per lo meno sono poco

---

(1) L. D'Amore, C. Falcone e C. Gioffredi, *Nuove osservazioni sopra gli effetti della tiroidectomia nel cane.* (Progresso Medico, 1884).

(2) G. Vassale ed F. Generali, *Sugli effetti dell'estirpazione delle ghiandole paratiroidee.* (Riv. di Patologia nervosa e mentale, Vol. I, 1896, pag. 95).

(3) v. Hofmeister, citato da E. Rebuschini, *Organoterapia*, pag. 24. U. Hoepli. Milano, 1899.

accentuati i segni della infiammazione acuta (V. casi n. 8 e 9), di guisa che la presenza di notevole quantità di grasso nei nostri cani sembra con ogni probabilità dovere essere interpretata piuttosto come fenomeno degenerativo che infiammatorio. Le lesioni parenchimatose osservate nei nostri animali stanno o meno in rapporto con l'acutezza della fenomenologia tiro-paratireopriva, ovvero, per parlare più chiaramente, possiamo noi dall'esame dei sintomi tiro-paratireoprivi presentati dal cane, possiamo o meno inferirne la natura e l'intensità della lesione renale? La risposta più ampia e positiva al quesito appartiene essenzialmente all'esperienza fisiologica, ed io perciò debbo lasciarla alla memoria del prof. *Coronedi*, la quale vedrà quanto prima la luce. Non volendo assolutamente uscire dai limiti di questa nota, mi contento di asserire che, almeno sino ad un certo punto, possiamo dare al quesito risposta positiva: in realtà basta considerare i casi n. 1, 2, 3, 4, in cui ad una fenomenologia grave ed acutissima, corrispondono le note anatomiche di un acuto ed intenso processo infiammatorio renale, mentre nel caso n. 7, in cui trattavasi di fenomeni gravi ma tardivi e premortali, abbiamo sì manifeste lesioni renali parenchimatose, ma meno intense che nei casi precedenti. Nei cani sopravvissuti più o meno lungamente ed in cui erano in atto le note sintomatiche del mixoedema più o meno avanzato, si riscontrano i caratteri di una intensa degenerazione grassosa (vedi casi n. 8 e 9). Una eccezione a questa specie di regola ci è offerta dal caso n. 11: l'animale non presentava che un notevole e progressivo impinguamento ed un accenno alla decadenza psichica, forse venne sacrificato troppo presto per rilevare quelle alterazioni che abbiamo veduto nei casi n. 8 e 9. Intermedie fra queste lesioni degenerative e quelle infiammatorie acutissime, noi possiamo considerare le lesioni presentate dai casi n. 5 e 6: in cui a lato di un processo infiammatorio di media intensità, compariscono pure mediocri lesioni degenerative. Preme notare che questi due cani stavano relativamente bene (ad eccezione forse delle note di una forma mixoedematosa embrionale) quando subirono la splenectomia,

dopo la quale in breve vennero a morte con una sintomatologia arieggiante per lo meno a quella della cachessia tireopriva [1].

Relativamente poi alle alterazioni connettivali, nei cani da me studiati, a dir vero, non son riuscito a trovare alcun dato che consenta di stabilire un rapporto fra la gravità della fenomenologia tiro-paratireopriva e lo sviluppo connettivale, e tanto meno tra questo e la durata in vita del cane. Nel caso n. 1 a gravissime lesioni parenchimatose, noi abbiamo visto associarsi estese infiltrazioni parvicellulari con abbondantissima proliferazione di connettivo: ma d'altronde giova notare i casi n. 2. 3 e 4 in cui, pure esistendo le gravissime alterazioni parenchimatose, non si rilevavano che scarsi e forse dubbi indizi di un incipiente processo interstiziale. Non trovo inopportuno intanto rilevare la circostanza che il cane n. 1, a differenza dei cani n. 2, 3 e 4, presentò una fenomenologia singolarissima per il suo carattere intermittente e per la irregolare lunghezza del decorso.

Di guisa che si può dire che una sola, fra tutte le descritte osservazioni, si accorda pienamente con ciò che è stato affermato da *Blum*: alludo al caso n. 10, in cui si riscontrarono focolai di infiltrazione parvicellulare nella corticale, mentre le capsule di *Bowman*, i glomeruli e gli epitelî delle varie sezioni del rene conservavano aspetto del tutto normale. Evidentemente il caso fa famiglia da sè: notisi però che appena insorti i fenomeni acuti, il cane fu sacrificato per altro scopo. Tenuto quindi conto della grande maggioranza delle nostre osservazioni, non appare giustificata la recisa affermazione di *Blum*, cioè che le lesioni connettivali precedono le parenchimatose, e che, quanto più vive l'animale (anche non presentando disturbi degni di nota, com'egli otteneva mediante la alimentazione lattea) le prime sono tanto più intense. Se così

[1] Vedi G. Coronedi, *Importanza biologica degli alogeni nella funzione tiro-paratiroidea: contributo sperimentale e teorico.* Relazione al VI Congresso internazionale dei Fisiologi. (Arch. di Fis., Vol. II, Fasc. I, 1904) e G. Coronedi e G. Marchetti, *Mixoedema sperimentale.* (Rivista Veneta di Scienze Mediche, 1904).

fosse in realtà, è chiaro che per esempio nei casi 8 e 9 io avrei dovuto trovare il masssimo sviluppo connettivale: ora ciò non è avvenuto poichè abbiamo visto che la presenza del connettivo in questi casi, in cui predominavano i fenomeni di degenerazione grassosa epiteliare, superava di ben poco la norma.

Se ben si riflette, risulta chiaro che le nostre osservazioni si accordano invece piuttosto, almeno nelle linee generali, con quelle di *Bensen* e di *Alonzo*: per altro io non potrei in coscienza affermare che in ogni caso e sempre la lesione connettivale tenga dietro alla parenchimatosa. Nelle nostre osservazioni regolarmente il parenchima offre le alterazioni più gravi. Ricordo di passaggio che analogamente a *D' Amore*, *Falcone* e *Gioffredi*, *Vassale*, *Generali* e *Hofmeister*, anche da noi sono stati osservati assai spesso fenomeni di congestione del rene.

* * *

Da tutto quanto abbiamo fin qui riferito si potrebbero ricavare ancora molte altre considerazioni, le quali io tralascio perchè estranee all' indole della presente nota. Nella memoria appartenente al prof. *Coronedi*, intorno ai rapporti funzionali fra apparato tiro-paratiroideo e rene, saranno ampiamente trattati i raffronti fra la fenomenologia caratteristica tiro-paratireopriva e le alterazioni del rene or ora descritte. Mi limito quindi a riassumere semplicemente i principali risultati delle mie indagini intorno all' anatomia patologica del rene degli animali, dopo la tiro-paratiroidectomia.

1° Quando compaiono manifesti i fenomeni tiro-paratireoprivi il rene è regolarmente sempre ammalato.

2° Entro certi limiti, esiste proporzionalità diretta fra l' entità e l' acutezza della fenomenologia accennata e le alterazioni renali, le quali possono essere già manifeste anche allora quando la sindrome è appena iniziale.

Non si può adunque in modo assoluto accettare l' affermazione di *Blum*, secondo il quale le lesioni renali si osser-

vano solo quando l'animale sopravvive all'operazione per un tempo abbastanza lungo.

3° Le alterazioni renali consecutive alla tiro-paratiroidectomia non presentano, contrariamente all'opinione di *Blum*, alcun carattere di specificità. Spesso le lesioni interstiziali si associano alle parenchimatose, ma in generale queste ultime hanno sulle prime notevole prevalenza.

4° Allorchè gli animali temporaneamente immunizzati, sopravvivono alla tiro-paratiroidectomia abbastanza lungo tempo e in condizioni normali, presentando solo tardivamente una fenomenologia cronica che più o meno ricorda il mixoedema, esistono nel rene le note di una più o meno estesa degenerazione grassa epiteliare, mentre le lesioni infiammatorie acute o mancano o hanno poca importanza.

Ho il dovere di ringraziare pubblicamente il prof. *Coronedi* che mi consigliò queste ricerche concedendomi di adoperare una parte del suo ricco materiale di esperienze in proposito, e che, insieme al dott. *R. Luzzatto*, mi diresse nell'eseguirle presso questo R. Istituto farmacologico.

Sassari, Maggio 1905.

[Dalla Clinica Chirurgica generale
del R. Istituto di Studii Superiori pratici e di perfezionamento in Firenze
diretta dal Prof. Enrico Burci].

DUE STRUME A SEDE RARA.
CONTRIBUTO ALLO STUDIO DEL GOZZO LINGUALE.

(Con 2 tavole).

Dott. LUIGI LENZI, Aiuto.

Quando, non sono ancora molti anni, cominciò ad essere intraveduta la importanza funzionale che il corpo tiroide possedeva nella economia dell'organismo, nessuno avrebbe di certo potuto prevedere la febbrile attività con la quale si sarebbero susseguiti gli studii su questo argomento, inquantochè anatomici, fisiologi, patologi e chirurghi, ciascuno da uno speciale punto di vista, si posero all'opera, per indagare il mistero che circondava quest'organo.

Ed è stato così intenso il lavoro compiuto in breve tempo, che, a voler solamente seguire il cammino percorso in questi ultimi periodi, sarebbe ardua cosa riassumerlo anche con cenni assai brevi. Di mano in mano che progredivano le conoscenze sul corpo tiroide nei varii campi della biologia, andarono assumendo interesse sempre crescente le ricerche su tutti gli altri organi che apparivano ad esso collegati da qualche rapporto, quali ad esempio le ghiandole tiroidee aberranti, ed altre speciali formazioni (paratiroidi, lobuli timici), che, pur non avendo, a quanto sembra, comunanza nè di origine, nè di struttura, nè di funzione con la tiroide, devono tuttavia insieme con essa venire studiate.

È facile prevedere nel momento presente, che la tiroide e le ghiandole tiroidee accessorie, e gli argomenti ed esse collegati (funzione paratiroidea), continueranno ancora per lungo tempo ad occupare la mente degli studiosi, appunto per le difficoltà presentate dalle molteplici questioni che ad esse sono inerenti, e che rendono queste ricerche assai complesse sotto i più svariati rapporti.

Dedicarsi ancora a questo argomento, specie con l'intesa di raccogliere il complesso delle molte sparse cognizioni, riordinando la materia, disciplinando con un giusto senso critico le idee, mi sembra che possa essere ancora opera proficua.

E poichè ogni nuovo contributo che valga a meglio illustrare una qualunque delle tante parti di questo vasto argomento potrebbe riescire utile un giorno a chi volesse compiere un lavoro d'insieme sulla tiroide ed argomenti affini, io credo interessante di riferire quanto mi fu dato osservare a proposito d'un caso non comune certamente, e che si presta, mi sembra, a molteplici ed importanti considerazioni.

* * *

Tra tutte le possibili varietà di strume che furono descritte come sviluppate in ghiandole tiroidee aberranti, sono da considerare, prime forse per importanza, quelle che, in assai rare occasioni, si riscontrano nello spessore della base della lingua.

Esse cominciarono ad essere conosciute solamente da pochissimi anni a questa parte, e, può dirsi, solo da quando *Armeilla* (1), primo fra ogni altro, ebbe raccolto nel 1904, sotto il titolo di « *Goitre lingual* » alcune di queste forme così rare e speciali. Difatti, se pure i trattati classici dedicavano un qualche accenno a certi tumori cistici che potevano osservarsi eccezionalmente verso la base della lingua e che venivano considerati come vestigia dello sviluppo embrionario della tiroide mediana, (cisti del così detto condotto tireo-glosso), restavano del tutto muti intorno alla possibilità di incontrare nello spessore della lingua, e, più precisamente, verso la sua base, dei tumori solidi di origine tiroidea.

Ciò non poteva sorprendere pensando al numero esiguo dei casi di tal genere positivamente accertati, ed alla mancanza d'un lavoro d'insieme che li raggruppasse; ma subito dopo di *Armeilla* (1), *Chevalier* (9), riprendendo nel 1902 questo argomento, accrebbe di cinque nuove osservazioni (non però sue personali), il numero di quelle conosciute fino a quell'anno, contribuendo così a richiamare sempre maggiormente l'attenzione su questi casi rari ed importanti.

A tutt'oggi, tutti sommati, e comprendendovene anche diversi nei quali, a rigore, non si può essere certi della natura tiroidea, perchè la diagnosi venne formulata soltanto in base ai caratteri clinici, e l'esame istologico non fu praticato per non essere stati i tumori asportati dal chirurgo, i casi conosciuti, tra quelli sicuri e quelli da accettare con riserva, superano di poco la trentina.

Armeilla (1) aveva riunito, come già dissi, le sue osservazioni sotto il titolo di « *Gozzo linguale* », denominazione che *Chevalier* (9) vorrebbe invece sostituire con l'altra: « *Tumori linguali solidi d' origine tiroidea* ». A me sembra che la importanza ed il significato di questi casi non cambino certamente con il semplice variare della natura solida o meno di questi tumori. Già dissi che nei trattati, quando non si parlava ancora di questi così detti « gozzi linguali », si ammetteva la possibile rara esistenza di tumori cistici, situati verso la base della lingua, tumori che venivano giustamente messi in probabile rapporto patogenetico con i primi momenti di sviluppo della tiroide mediana. Non vi è in oggi alcuna ragione per separare quindi tra loro queste due forme di tumori che non differiscono punto nella loro origine embrionaria, ma che, sviluppandosi in seguito in maniera diversa, poranno dar luogo, talvolta ad un tumore solido, talaltra ad una cisti, a seconda delle modificazioni strutturali che in essi vengano a determinarsi nella loro progressiva evoluzione.

Io credo che, ammessa la identità d'origine di queste forme, convenga meglio chiamare semplicemente questi tumori *strume linguali*, denominazione che più si presta a comprenderne le varie modalità anatomiche, e che non implica che

debbano essere necessariamente formazioni solide piuttostochè d'altra struttura anatomica.

La pubblicazione d'*Armeilla* (1), per essere egli rimasto dal punto di vista della patogenesi a delle teorie che oggigiorno non possono essere più sostenute, non ha più ormai altro valore all'infuori di quello d'aver riunito un numero discreto di osservazioni per l'innanzi disperse, e delle quali era sempre sfuggita la importanza. Un poco più completo, sia per il numero dei casi raccolti, sia per la interpretazione che di essi vien data, è lo studio *Chevalier* (9); ma neppure egli fa rilevare la vera e principale importanza che a me sembra debba venire attribuita a questa varietà tutta affatto particolare di strume a sede abnorme, e che mi propongo appunto di porre in evidenza in questa memoria, approfittando della circostanza per la quale mi fu concesso di studiare nella nostra Clinica, in modo esauriente, il caso che qui riferisco.

* * *

Storia clinica. — Boschi Eufemia, di anni 42, da Barberino d'Elsa (Siena), coniugata, attendente a casa, entra nella Clinica Chirurgica di Firenze il 14 ottobre 1902.

Proviene da famiglia sana. Ha viventi tuttora i genitori e sette tra fratelli e sorelle che trovansi tutti in buona salute e normalmente costituiti. Nacque a termine e crebbe in campagna, allo stesso modo degli altri fratelli, a differenza dei quali però, essa fu sempre gracile e rimase di sviluppo fisico deficiente. Mestruò a 15 anni. Ebbe lunghi periodi di sospensione dei mestrui alternati talora a serie metrorragie. Maritatasi a 22 anni ebbe sette gravidanze delle quali due furono abortive. *Durante il decorso d'una grave infezione tifica* che la incolse all'età di 38 anni, i medici notarono la comparsa di un piccolo nodulo situato nella regione soprajoidea pressochè mediana, del quale essa non si era mai avvista per l'innanzi, e che non le dava alcun disturbo. Questo nodulo andò negli anni successivi lentamente ma progressivamente accrescendosi, più specialmente verso la metà destra della regione soprajoidea. La voce della paziente aveva a grado a grado assunto un timbro nasale, nel tempo stesso che si erano iniziati ed andati accentuando dei disturbi dal lato della deglutizione.

Se, ad esempio, essa mangiava un poco in fretta e dei cibi piuttosto solidi, avveniva che le sostanze ingerite si fermassero per qualche istante al principio della faringe e non trovando il verso di essere deglutite,

provocando la tosse, rimontassero per le coane venendo a riescirle dal naso. I movimenti della lingua, sia nel mangiare, sia nel discorrere, erano divenuti molto impacciati e difficili, e la respirazione, specie alla notte ed in particolari atteggiamenti del capo e del collo, si compieva con un rumore tutto speciale. Crescendo questi fenomeni sempre maggiormente, ed il tumore avendo raggiunto il volume d'un grosso uovo di piccione, la paziente risolvette finalmente di presentarsi alla Clinica Chirurgica di Firenze.

Esame clinico generale. — Donna di piccola statura, a sviluppo generale piuttosto deficiente: nello insieme stimmate di rachitismo, accentuate maggiormente negli arti inferiori che appariscono in notevole varismo. Masse muscolari e pannicolo adiposo poco sviluppato, apparenza della cute normale.

Nulla di particolare offre l'esame dell'apparato respiratorio e circolatorio e nulla si rileva dal lato dello addome. Nulla a carico dell'apparato ganglionare linfatico in nessuna regione. L'esame delle orine e del sangue non dimostrano alcunchè d'anormale.

La psiche della paziente è quella propria ad una donna delle sue condizioni sociali. Non è certo molto sveglia, ma la malata si assoggetta docilmente ai varii esami clinici ed è socievole con le altre ammalate.

Esame della parte. — Il lato interessante dell'esame clinico riguardava specialmente, in questo soggetto, la tumefazione che esisteva al collo ed i disturbi della deglutizione, fonazione e respirazione che furono più innanzi descritti.

L'ispezione del collo faceva notare una tumefazione ovoidale estrinsecata specialmente nella regione submascellare di destra, che giungeva fino ad un centimetro di distanza dall'angolo della mandibola e sorpassava di un poco il rafe mediano del collo, verso sinistra. Essa era liscia, coperta da pelle sana; inferiormente limitata dall'joide col quale presentava qualche connessione. La tumefazione di consistenza uniforme, piuttosto dura, intermedia tra la carnosa e la fibrosa, era discretamente mobile in senso laterale e seguiva un poco i movimenti d'elevazione dell'apparecchio joideo. Facendo contrarre i muscoli della regione il tumore non modificava la sua forma ma acquistava una maggiore fissità. Il tumore non faceva alcuna sporgenza dal lato del pavimento buccale.

Arrestandoci a questo punto dello esame obiettivo, quali supposizioni diagnostiche potevano farsi in base ai dati clinici osservati?

Questa tumefazione, dura, costituita sicuramente da una unica massa, priva di lobulazioni, data la mancanza nel resto del collo di qualunque altro ingrossamento ghiandolare e l'assenza di alterazioni da parte della cute, non lasciava affatto

pensare ad una linfoadenite bacillare e, d'altro lato, per il decorso doveva escludersi senz' altro la possibilità di un linfoma, della pseudo leucemia come pure quella di una forma sarcomatosa.

Poteva trattarsi d'una affezione della ghiandola submascellare? Benchè la tumefazione ne occupasse la sede, bastava a fare scartar questa ipotesi il considerare che essa si estendeva troppo al di là del rafe mediano del collo verso il lato opposto; che l'affezione, stando alla anamnesi, era comparsa, al suo primo inizio, esattamente nella regione mediana, e che solo nello sviluppo successivo, aveva invasa la regione soprajoidea laterale di destra. Ma anche prescindendo da queste considerazioni, e volendo discutere la possibilità di una affezione della submascellare, la lunghezza del decorso (4 anni) faceva scartare l'idea d'una forma flogistica, ed il decorso stesso, ed i caratteri del tumore non potevano far pensare d'altra parte ad una forma cistica di questa ghiandola per occlusione del suo dutto escretore. Si sarebbe dovuta ammettere se mai una affezione neoplastica della submascellare, ma non però certamente una forma maligna. Poteva forse essere discusso se non ci si trovasse dinanzi ad una di quelle forme di tumori misti, riscontrati talora nelle glandole salivari, a decorso lento od irregolare, mancanti di infeziosità, facilmente enucleabili e che non recidivavano. Ma nessun dato dello esame obiettivo poteva condurre a questa supposizione, data la forma, la consistenza e la sede meglio considerata della tumefazione.

La consistenza faceva subito scartare l' ipotesi d' una cisti branchiale, o linfatica, o dermoide. Il decorso non permetteva neppure di prendere in considerazione la possibilità d'un tumore branchiogeno, (non ne aveva a rigore neppure la sede più comune), e così, per esclusione, l'unica supposizione più probabile che rimaneva, stando specialmente ai caratteri obiettivi, alla sede, all' andamento ecc. era quella che potesse trattarsi, di un *gozzo sviluppato in una ghiandola tiroidea aberrante.*

Prendendo ora in considerazione i disturbi che la paziente presentava dal lato della fonazione e della deglutizione, i quali non erano certamente giustificati dalla esistenza del

tumore che ho adesso descritto, e procedendo quindi a completare l'esame clinico si poterono osservare altri fatti.

All'esame della cavità orale e della faringe, le tonsille ed i pilastri appariscono normali. Il velopendulo è solo un poco arrossato. Per quanto può vedersi non esiste una faringite che dia ragione dei fenomeni accusati dalla paziente.

La lingua nel suo insieme tozza e corta, apparisce assai aumentata di volume verso la base. Con un riscontro digitale si viene a stabilire che, precisamente in corrispondenza di questo punto, esiste un tumore più grosso d'un uovo di piccione, sviluppato proprio nello spessore della base della lingua, tantochè questa è portata ad intimo contatto colla parete posteriore della faringe.

Il tumore è mediano, sferoidale, e tre quinti di esso sporgono dalla superficie linguale, mentre gli altri due quinti sono proprio compresi nella base di quest'organo. Spingendo il dito ai lati del tumore, si sente che per ogni dove questi è a contatto con la faringe, ma che si può passare però tra l'uno e l'altra. Il tumore si trova al di sopra dell'apertura della glottide. Per sentire l'epiglottide bisogna spingere il dito assai in basso e si riconosce allora che essa, senza essergli aderente, trovasi strettamente addossata alla parete inferiore del tumore che la respinge alquanto all'indietro.

Alla palpazione, per quanto non sia agevole di praticarla stante la posizione del tumore, si sente che questo è bene delimitato, elastico, non fluttuante, e non pare abbia connessioni, per lo meno importanti, con l'altro esistente nella regione soprajoidea laterale. Il tumore trovasi subito al di dietro del V linguale, ed occupa tutto lo spazio interposto tra questo e l'epiglottide.

L'esame laringoscopico, dato il volume della tumefazione, non permette di vedere l'epiglottide, e mostra sulla mucosa che ricopre il tumore, un intreccio vascolare abbondante, quasi una capsula angiomatosa, con vasi turgidi e tortuosi, di calibro diverso.

I movimenti della lingua sono alquanto limitati, nulla apprezzasi da parte del pavimento buccale, e la palpazione combinata permette di sentire il tumore anche attraverso la faccia inferiore della lingua stessa.

Questo tumore dava ragione dei disturbi faringei, iniziatisi a poco a poco da lungo tempo, e che logicamente portavano ad ammettere che l'insorgenza di esso fosse stata assai lenta e di antica data. Questa sola considerazione bastava ad escludere a priori la ipotesi d'un sarcoma, come quella d'una forma epiteliale o gommosa, e non lasciava prendere in esame altro che quella più verosimile d'un tumore di natura benigna.

Poichè la palpazione faceva quasi sicuramente escludere la possibilità d'una forma cistica, tra i tumori solidi che in quella sede potevano essersi originati si sarebbe potuto pensare, per quanto raro, ad un fibroma, dato il decorso e la sua circoscrizione. Ma non stava certo d'accordo con questa ipotesi la vascolarizzazione così abbondante osservata alla superficie del tumore, e non potendosi d'altronde ammettere un lipoma, nè un angioma per l'assenza d'ogni altro carattere, astrazion fatta da quella vascolarizzazione speciale della mucosa, il pensiero correva piuttosto, d'accordo con quanto si era già ammesso per il tumore della regione soprajodea, ad *una di quelle rare forme di tumori d'origine tiroidea, che possono evolversi nella base della lingua.* Per un *gozzo linguale* infatti, parlavano, oltre al decorso clinico, la sede, la forma, la consistenza speciale, la vascolarizzazione caratteristica, e mettendo in rapporto questa diagnosi con l'altra alla quale si era giunti a proposito del tumore estrinsecato nella regione soprajodea, la diagnosi stessa veniva ad essere molto confortata.

Appariva infatti assai verosimile che alla coesistenza dei due tumori nel medesimo soggetto dovesse rispondere eziandio l'identità della loro natura. Ed in favore dell'ipotesi che entrambi fossero realmente d'origine tiroidea stava il fatto che, così l'uno come l'altro, si riscontravano sviluppati in due sedi corrispondenti al tragitto che deve percorrere la tiroide mediana durante la sua migrazione embrionaria dalla parete ventrale della faringe (e cioè dal punto in cui si forma la lingua), verso la sua sede cervicale definitiva.

L'esame della regione laringo-tracheale, ripetuto nuovamente e con maggior cura dopo questa supposizione diagnostica, non permise di rilevare con sicurezza se nella sede normale esistesse il corpo tiroide; certo, la palpazione non lo faceva menomamente apprezzare.

Operazione. — Con questa diagnosi di gozzo linguale e struma tiroidea accessoria della regione soprajoidea, il 24 gennaio 1903, la paziente viene operata, sotto la cloronarcosi, d'asportazione completa dei due tumori.

Data la presenza del tumore della regione soprajoidea laterale, fu deciso di tentare anche l'asportazione della struma linguale attraverso la medesima breccia che si sarebbe dovuta in questo caso praticare inevitabilmente per la asportazione del primo. Sarebbe stata così più rapida e semplice la operazione, tanto più che, la via della bocca, consigliata e seguita già da altri per la asportazione del gozzo linguale, non sembrava nel caso particolare la più indicata, stante la poca mobilità della lingua, breve, tozza, e quindi male dominabile nel suo segmento posteriore. Per non complicare l'atto operatorio non sembrò necessario di praticare la tracheotomia preventiva ed il tamponamento della faringe, ma avendo tutto disposto per ogni evenienza, la paziente venne operata nella posizione che ordinariamente si usa per la asportazione del gozzo, eseguendo una incisione curvilinea che dall'angolo della mandibola destra giungeva in basso fino all'joide e risaliva verso la sinfisi del mento.

Sollevata la ghiandola submascellare che appariva normale, incise le fibre del milo-joideo e dell'jo-glosso, legata la vena e l'arteria linguale, spostato l'ipoglosso, si giunse sul tumore, ben provvisto di capsula, che si lasciò liberare abbastanza facilmente dalle aderenze che presentava lateralmente con la faringe e medialmente con l'joide, dove le connessioni apparivano più intime.

Per asportare da questa stessa via il tumore della base linguale, si dovette allacciare anche la faciale poco discosto dalla sua origine, e per quanto anche questo nodulo, di forma globosa, fosse ben limitato da una capsula che, all'infuori della parte sottostante alla mucosa, non presentava col tessuto muscolare della lingua delle aderenze troppo valide, fu impossibile di evitare che avvenisse nella sua ablazione, una piccola apertura della parete laterale della faringe. Così in parte in via smussa, ed in parte staccando a piccoli colpi di forbice i fasci della muscolatura linguale nei punti qua e là più aderenti alla capsula, il tumore venne asportato senza che l'emostasi richiedesse una cura speciale, neppure là dove la mucosa soprastante al tumore presentava quella ricchezza di vasi cospicui ai quali ho dianzi accennato. La mucosa infatti non fu menomamente lesa durante l'operazione.

La ferita, stante la piccola lesione della faringe determinatasi durante l'atto operatorio, non venne chiusa completamente, ma fu lasciato un piccolo zaffo nella sua parte posteriore, e non si verificò il minimo incidente durante la cloronarcosi nè nel decorso postoperativo.

Per evitare movimenti di deglutizione, sia per l'intervento praticato sulla base della lingua, sia per la piccola lesione faringea determinatasi, per due giorni ci si astenne dalla alimentazione per la via orale e si praticarono due ipodermoclisi giornaliere di gr. 700 ciascuna, e qualche clistere nutritivo. In terza giornata si cominciò la alimentazione metodica con la sonda esofagea, manovra che era ben tollerata, e dopo otto giorni la paziente era in grado di nutrirsi da sè, deglutiva senza do-

lore e facilmente, e la ferita si era rapidamente riparata. Al dodicesimo giorno la malata si alzava, aveva cessata la dieta esclusivamente liquida e stava così bene che si parlava già di lasciarla tornare in famiglia.

* * *

Ma in diciottesima giornata dalla operazione, e quando nulla avrebbe lasciato prevedere l'insorgenza di questi fenomeni, la paziente si desta improvvisamente nella notte in preda ad una agitazione vivissima ed apparisce affannata, come presa da un terrore inspiegabile, quasi avesse delle allucinazioni strane e spaventose. È trattenuta a fatica nel letto dal quale cerca gettarsi, non sembra comprendere ciò che le si dice e si acquieta solo verso il mattino chiudendosi in un mutismo tetro dal quale si scuote solo ogni tanto, se qualcuno le si avvicina. Dà allora segni di spavento, si risolleva per fuggire dal letto e pronunzia parole interrotte ed incomprensibili, a monosillabi. In questi momenti è in preda ad una contrattura spasmodica delle mani e della muscolatura del viso. Ha il respiro dispnoico, i denti e le mascelle serrate. Non è possibile farla alimentare. L'orina è scarsa, ma all'esame non presenta nulla di anormale. Non è andata del corpo. Temperatura 37.8. Polso ritmico, un po' teso, non frequente.

Si provvede a riaprire l'alvo. È tenuta a dieta. Passa così tutta la giornata e la notte. Al mattino successivo apparisce un poco più calma, ma per molteplici segni, mostra d'essere affetta come da delirio di persecuzione.

Si vede chiaramente che è avvenuto un cambiamento notevole nella sua psiche. È taciturna, preoccupata, trasalisce al menomo rumore, e quantunque accenni a ritornare alquanto in coscienza, pure mostra timori continui di pericoli vaghi che le incombono e chiede insistentemente di lasciare l'ospedale.

D'altra parte coi parenti che vengono a visitarla non dimostra alcun segno d'affettività. Resta molte ore del giorno muta, e sebbene la si faccia alzare, sfugge la compagnia delle altre ammalate. Non si alimenta che dietro grandi insistenze. All'infuori di queste speciali turbe psichiche nulla di obiettivo si riesce a notare in lei, neppure nei giorni seguenti. La ferita è chiusa, la voce assai migliorata dopo l'operazione.

Tutta questa fenomenologia, e le turbe iniziali nervose che la paziente aveva presentate, furono attribuite ad una di quelle forme di *psicosi postoperatorie* che, sebbene raramente, capitano talvolta alla osservazione del chirurgo, ed in queste condizioni venne concesso ai parenti di ricondurre in famiglia la paziente, sotto la loro responsabilità, ed invitandoli a tenerci al corrente del suo stato.

* * *

Prima di riferire sull' ulteriore andamento clinico di questo caso, esporrò le risultanze degli esami anatomo-patologici praticati sui due tumori che, come già dissi, vennero asportati nella loro totalità.

Aspetto macroscopico. — Il tumore che risiedeva alla base della lingua, di forma presso a poco globosa, a superficie liscia, aveva il volume d'un uovo di piccione ed era avvolto da una capsula connettiva alla quale aderivano ancora, qua e là, dei fascetti di fibre appartenenti alla muscolatura linguale. La consistenza era quasi ovunque uniforme, dura elastica, ma alla sezione la capsula appariva in un punto molto più spessa, e nel parenchima sottostante a questa zona, si vedevano delle cavità cistiche di varia grandezza, contenenti un liquido grigiastro e filante. Nel resto il parenchima era liscio, uniforme, compatto. Alla superficie di sezione presentava su di un fondo roseo, delle chiazze variamente colorite, quali in rosso bruno, quali in bianco giallastro, in modo da apparire come marmorizzato.

L' altro tumore che occupava la regione soprajoidea mediana ma che però con più di due terzi della sua massa invadeva quella laterale di destra, aveva nel suo insieme forma elissoidale, era un po' schiacciato in superficie, e costituito come dalla unione di due lobuli, uno minore che corrispondeva, raffigurandoci il tumore in sito, alla parte di esso che occupava la regione soprajoidea mediana, ed uno maggiore, più grosso d' una noce, che rappresentava la parte del tumore che si era estrinsecata lateralmente. In corrispondenza della lobulazione più piccola si immetteva nel tumore un picciuolo vascolare, ed esso era tutto avvolto da una capsula liscia, di colorito roseo.

Alla superficie di sezione mostrava anch' esso degli ispessimenti della capsula e qualche piccola cavità cistica, a contenuto viscoso, grigiastro. Subito sotto la capsula, in una zona ben limitata, il parenchima era di colorito roseo, mentre in tutta la porzione rimanente l' aspetto era assai diverso. Poteva dirsi che tutta la parte centrale del nodulo fosse occupata da cospicue apoplessie. Il tessuto appariva come spugnoso, formato da un trabecolato sottile, con cavità più o meno grandi ripiene di sangue, ed il suo colorito rosso-bruno, intensissimo, contrastava con quello roseo della zona sottocapsulare, ove il tessuto era compatto e simile a quello normale.

Tali si presentavano i due noduli all'esame macroscopico.

Esame istologico. — L' esame istologico fu eseguito sopra sezioni molteplici di frammenti presi dalle parti più differenti dei due tumori, che vennero fissate in alcool, sublimato e liquido di *Flemming* e colorite

nei modi più svariati, eseguendo secondo i casi, oltre le colorazioni più comuni, i metodi speciali di *Hansen*, *Wan-Gieson*, *Livini*, *Galeotti*, *Biondi* a seconda delle particolarità di struttura che si volevano meglio porre in evidenza.

Questo esame microscopico, pure dimostrando che i due tumori erano essenzialmente della stessa natura anatomica, fece rilevare delle differenze notevoli nella struttura delle varie parti di ciascuno di essi, differenze che, del resto, rispondevano agli svariati aspetti che apparivano anche allo esame macroscopico.

Dirò subito che l'esame istologico confermò pienamente in tutti e due i tumori, la diagnosi della loro natura tiroidea.

Si trattava realmente di due gozzi i quali presentavano molte interessanti particolarità istologiche che riassumerò succintamente per ciascuno di essi.

Struma linguale. — In moltissimi punti questo tumore mostrava ancora un aspetto normale.

Le vescicole erano tra di loro contigue, di forma per lo più tondeggiante, di volume variabile, e tra di esse apparivano esili trabecole connettivali con vasi sanguigni e spazii linfatici perivascolari ben manifesti, nei quali spesso si poteva riconoscere la presenza di sostanza colloide.

L'epitelio che rivestiva i follicoli era formato da cellule cubiche regolarmente disposte in un solo strato, cellule a nucleo grande, vescicolare, ricco di cromatina, che presentavano nel citoplasma delle particolarità caratteristiche sulle quali mi tratterrò più oltre. Nello interno dei follicoli si conteneva sostanza colloide in quantità piuttosto abbondante, che non si colorava in maniera sempre uniforme nelle varie vescicole.

In altre parti il tumore presentava invece le alterazioni proprie del gozzo parenchimatoso, e vi si notava una diffusa neoformazione di follicoli; in altri tratti invece aveva tutte le apparenze che caratterizzano il gozzo cistico. La maggior parte dei follicoli erano quivi assai aumentati di volume e distesi da colloide, tanto da raggiungere il diametro di 280 μ, e le cellule epiteliali erano molto schiacciate, con citoplasma assai ridotto, tanto che i nuclei, voluminosi come di solito, apparivano come sporgenti nell'interno del lume vescicolare.

Il tessuto tiroideo conservava la sua apparenza normale più che altro in corrispondenza delle parti periferiche dell'organo, ma se ne potevano scorgere anche altre zone, abbastanza estese, disposte qua e là negli altri varii punti della sua superficie.

In tutte queste parti, interposti alle vescicole di apparenza normale, si vedevano dei piccoli accumuli epiteliali compatti che talora non stavano a significare altro che punti ove le sezioni erano cadute tangenzialmente al fondo dei follicoli, tal'altra dipendevano da una prolifera-

zione dell'epitelio vescicolare, ed altre volte infine rappresentavano aggruppamenti epiteliali embrionarii in mezzo ai quali era possibile di riconoscere una neoproduzione dei follicoli.

Questi fatti erano più manifesti nelle zone periferiche della ghiandola, ma si potevano osservare anche in quelle altre parti dove l'aspetto tiroideo normale era meglio conservato, e tale reperto faceva ripensare a quanto già fu osservato ed ammesso da *Lustig* (31) studiando la istogenesi della tiroide, nel feto e nell'embrione.

La colorazione col metodo del *Galeotti* (15) dimostrò nelle cellule dei follicoli, specialmente in queste parti dell'organo ove la struttura era rimasta pressochè normale, fatti di attivissima funzionalità secretoria. Nell'interno del citoplasma vedevansi chiaramente una notevole quantità di granuli minuti, fucsinofili, forse un poco più abbondanti verso il limite della cellula rivolto verso la cavità follicolare, ma distribuiti anche in tutto il resto del protoplasma (vedi fig. 2). Oltre a questi granuli rossi abbondanti e minuti, altri ne esistevano di colorito verdastro, un poco più voluminosi, ma assai più scarsi di numero, talora raggruppati in modo da formare delle piccole zolle, e che rammentavano il modo di tingersi proprio della sostanza colloide, specie di quella contenuta in alcune vescicole, poichè, come ho già accennato, la sostanza colloide non appariva sempre colorita con la medesima intensità nei differenti alveoli, anche di un medesimo preparato. Qualche volta infatti essa ha una tinta intensamente verde (vedi fig. 3), identica a quella delle granulazioni alle quali ora accennavo, mentrechè invece altre volte essa si presenta debolmente colorita in verde pallido, tendente al giallastro (vedi fig. 2), fatto che sta in rapporto probabilmente, secondo quanto di recente ammise *Tiberti* (44), con un diverso grado della concentrazione dipendente da differenti proprietà chimiche della colloide medesima. Un fatto degno di nota si era che questi granuli apparivano assolutamente uguali per colorito a quelle zolle delle quali talvolta avevo potuta riconoscere la presenza negli spazii linfatici perivascolari, interposti ai follicoli (vedi fig. 2). Secondo alcuni autori (*Hämig* (20), *Ehrlich* (13), *Lübke* (28)), questa sostanza visibile nelle fessure linfatiche interstiziali dovrebbe essere interpretata come plasma sanguigno o linfatico coagulato e così coloratosi, ma io credo che essa debba invece, con tutta sicurezza, essere considerata come colloide. Tale affermazione concorda con quanto ha pure riscontrato *Tiberti* (44) che si è servito come me della colorazione di *Galeotti*. Questo metodo permette appunto di differeziare in modo sicuro il plasma sanguigno o linfatico coagulato (che assume costantemente la colorazione della fucsina), dalla sostanza colloide che si tinge per contro in verde più o meno intensamente, ma in maniera costante. La rassomiglianza di queste zolle contenute nei linfatici, con le granulazioni basofile delle cellule tiroidee e con la sostanza colloide, è tale adunque, da non lasciare alcun dubbio

sulla sua intima essenza. Ed è ormai generalmente ammesso che la colloide, dall'interno delle vescicole tiroidee passi nei linfatici per mezzo di fessure intracellulari che mettono in comunicazione la cavità delle vescicole con gli spazî perivascolari. Queste fessure sarebbero l'origine dei vasi linfatici intratiroidei (*Livini*), ed in questa maniera può spiegarsi il meccanismo col quale si compie la funzione di escrezione della tiroide, la quale essendo sprovvista di un condotto escretore, riversa nelle vie linfatiche il prodotto della sua elaborazione cellulare.

In quelle parti del tumore ove accanto a follicoli d'aspetto normale si osservavano quegli accumuli compatti di cellule epiteliali e follicoli in via di formazione, era degno di nota il fatto che il numero dei granuli basofili era piuttosto aumentato rispetto ai fucsinofili nelle cellule dei follicoli più giovani. Questi erano piccoli, formati da quattro o cinque elementi cellulari, nei quali talvolta non si era ancora costituito un lume centrale. Tal'altra questo lume era appena accennato ed il colloide in esso contenuto presentava un intenso colore verde simile a quello dei granuli e delle zolle visibili nel citoplasma (vedi fig. 8).

Questo aspetto speciale e questa relativa abbondanza di secrezione mi sembra possano essere messi in un certo rapporto con quanto già fu confermato da *Livini* circa la maniera con la quale si ammette che avvenga la formazione dei follicoli tiroidei dai primitivi aggruppamenti epiteliali compatti. Il lume si formerebbe in seguito al divaricamento che tra quattro o cinque o più di questi elementi cellulari sarebbe determinato dal riversarsi del prodotto della secrezione cellulare, il quale secreto riunendosi in un piccolo blocco, nello spazio interposto a queste cellule, costituirebbe il primo inizio di una cavità follicolare.

Lo stroma connettivale del tumore, era in molte parti appena ispessito, in altre invece aveva subito delle profonde modificazioni. Oltre al trovarsi in prevalenza straordinaria sull'elemento ghiandolare, esso aveva subìto una degenerazione speciale per la quale sembrava che la struttura fibrillare fosse sparita; le vescicole, anch'esse alterate, ridotte di volume, erano contenute in uno stroma quasi amorfo, d'aspetto omogeneo, privo quasi affatto di nuclei. I vasi in questi punti presentavano un ispessimento notevole delle pareti, e le tuniche non più distinte tra loro formavano come un alone unico e confuso, subito al di fuori dell'endotelio dell'intima.

In mezzo al tessuto connettivo fattosi così omogeneo si distinguevano delle zolle per lo più tondeggianti, che spiccavano per un colorito alquanto diverso da quello del fondo ed avevano contorni sfumati, indecisi, che ripetevano in certo modo la forma di vescicole tiroidee nelle quali non si potessero più riconoscere gli elementi in modo distinto.

Sembrava quasi che stroma e vescicole avessero subìta quella che fu descritta come *degenerazione cerea* propria a certi tessuti e che diede talora il nome a certe modalità di gozzi. (*Gozzo cereo*). Nei diversi punti

di uno stesso preparato potevano vedersi i varî stadî di transizione dalle vescicole cioè non ancora troppo dissimili dalle normali fino a quelle così profondamente modificate, da lasciar supporre a mala pena che esse stessero a rappresentare l'ultima fase di questa particolare degenerazione. (Vedi fig. 4).

Struma submascellare. — Nella struma situata nella regione submascellare le alterazioni più notevoli consistevano in gravissime emorragie occupanti tutta la parte centrale del tumore. Esse avevano dissociato ed in molti luoghi distrutto lo stroma connettivale che, in certi punti, era degenerato così da assumer male i colori; qua e là, in mezzo a questi resti dello stroma, si notavano degli aggruppamenti piccolissimi cellulari di 4 o 5 elementi che non erano altro che avanzi di vescicole collabite, senza più traccia di lume nè di colloide.

All'infuori di questa vasta zona centrale così alterata, il connettivo era assai aumentato rispetto all'elemento ghiandolare, ma le scarse vescicole che qui esistevano erano assai ampie (200 μ), e distese da abbondante colloide. (Vedi fig. 1).

Nella zona periferica, subito al disotto della capsula che avvolgeva il tumore, le vescicole erano assai numerose e di volume svariato, con fatti di proliferazione epiteliale e neoformazione vescicolare. Si osservavano anche qui accumuli epiteliali compatti, di natura embrionaria, bene riconoscibili per la maggiore intensità con la quale i loro nuclei assumevano i colori. In quasi tutte le vescicole abbondava la sostanza colloide. Il connettivo a fasci spessi, con pochissimi nuclei, scarsa fibrillatura, presentava qua e là numerose fessure linfatiche ben riconoscibili per lo strato endoteliale che le tappezzava.

Anche in questo caso il metodo di *Galeotti* mostrò la presenza di granulazioni basofile e fucsinofile negli epitelî che rivestivano i follicoli; granuli di due differenti nature, che, per *Galeotti*, sarebbero l'espressione della funzione secretoria specifica delle cellule tiroidee. Granuli rossi, minuti e numerosi, e piccole masse, piccole zolle più scarse, di varia dimensione, di una colorazione verde assai intensa, specie nei preparati recenti e che divenivano un po' meno visibili dopo qualche giorno, mentre ciò non si verificava per i granuli rossi. Talora le granulazioni verdi, assai scarse di per sè, erano anche meno visibili perchè nascoste, mascherate quasi dai granuli rossi più abbondanti, tantochè a volte non era possibile di metterle in evidenza altro che fochettando accuratamente, e solo nei preparati recenti.

Anche in questa struma adunque così come in quella a sede linguale, non ostante le molteplici alterazioni degenerative, si avevano i segni di una intensa e persistente funzionalità la quale era dimostrata dai fatti secretorii più sopra descritti,

dalla proliferazione epiteliale nelle vescicole adulte e dalla neoformazione di follicoli in mezzo a quegli accumuli epiteliali embrionarii descritti verso le parti più periferiche del tumore, e dei quali fu segnalata l'importanza da *Biondi* (6).

Pei risultati di questo esame anatomo-patologico veniva ad essere confermata pienamente la diagnosi *di strume sviluppatesi in due tiroidi aberranti.*

* * *

Se ci si riferisce un momento alle possibili origini delle tiroidi aberranti, vediamo che esse possono suddividersi principalmente in due gruppi, corrispondenti alla sede nella quale tali accessorie si possono osservare il più di sovente.

Alcune, (le più frequenti), occupano la linea mediana del collo, e si possono riscontrare lungo tutta quella zona che dal foro cieco linguale va fino all' istmo della tiroide. Questo tratto corrisponde al cammino percorso dalla tiroide mediana nella sua migrazione embrionaria e le accessorie di questo gruppo sono da considerarsi quindi *come resti del primitivo peduncolo* (*tratto tireoglosso*), che univa in origine l'abbozzo tiroideo mediano con la parete ventrale della faringe.

Queste accessorie ripeto, sarebbero sempre situate sulla linea mediana.

Un altro gruppo di queste tiroidi aberranti, comprende invece quelle che anzichè prevenire da avanzi del tratto tireoglosso, derivano da *particelle, da frammenti di tessuto tiroideo* distaccatisi *dalla massa principale del corpo tiroide* in periodi molto precoci di sviluppo e che si sono poi soffermate e sviluppate a varie altezze, e spesso lateralmente, in una parte qualsiasi di tutto quel vasto spazio triangolare limitato in alto dal mascellare inferiore, di lato dagli sterno-cleido mastoidei, ed in basso dalla convessità dell' arco dell' aorta.

Anche queste accessorie però, che possono avere sedi svariate, spesso laterali, derivano dall' abbozzo della tiroide mediana, e, poichè io sono in argomento, dirò qui, per essere più completo, che altre tiroidi accessorie possono originarsi da *resti del peduncolo* che collega alla faringe *gli abbozzi tiroidei la-*

terali. Queste si ritroverebbero sempre in una posizione laterale, ma ci fanno difetto ad ogni modo i criterii per differenziarle dalle altre accessorie laterali che vedemmo derivare dal secondo gruppo ora descritto e che, come ho detto, hanno origine dallo abbozzo primitivo mediano.

Ciò ricordato poteva spiegarsi chiaramente la genesi delle due strume che io ho descritte, con la persistenza di due frammenti del peduncolo epiteliale solido che mantiene collegata in origine e per brevissimo tempo la tiroide mediana alla parete ventrale della faringe.

Questi frammenti, indipendentemente forse dalla discesa normale della rimanente e più cospicua parte di questo abbozzo, dovevano essersi distaccati e soffermati l'uno in prossimità del suo punto di origine, subito in corrispondenza del foro cieco alla base della lingua, e l'altro, un poco più in basso, a livello dell'joide.

Infatti se questo secondo nodulo, ad un primo esame superficiale poteva far l'impressione di una accessoria laterale, meglio considerato dava a divedere che la sua origine prima era stata nella linea mediana. Ed anche l'anannesi diceva che dopo essere stato localizzato per qualche tempo al di sotto esattamente dei genio-joidei, si era andato in seguito accrescendo in modo sproporzionato nella sua metà destra, tanto da invadere la regione submascellare e da far credere che avesse esclusivamente una sede laterale.

Nulla di strano vi era ad ammettere adunque che i noduli tiroidei accessorii fossero derivati entrambi dalla persistenza di due frammenti del tratto tireo linguale. Una riprova di questa possibilità possiamo averla talora in quello che riscontriamo talora nell'appendice di *Morgagni* al tavolo anatomico. Essa talvolta si isola completamente dal corpo tiroide o resta ad esso collegata per mezzo d'un picciuolo fibroso, assumendo l'apparenza d'una ghiandola che ha il valore di una tiroide aberrante. Ma se invece l'appendice in questo tratto si frammenta in più parti, anzichè una sola ghiandola accessoria ne incontreremo due, tre o più ancora, spesso disposte in serie, l'una al di sopra dell'altra.

Nel mio caso quindi, poteva ragionevolmente supporsi che in un periodo assai precoce dello sviluppo embrionario, fosse avvenuto un fatto consimile, la frammentazione e la persistenza cioè di particelle del tratto tireo-glosso nella porzione più prossimale di quest' ultimo.

Considerando le cose a questo modo, poteva ammettersi che una delle strume, la linguale, si fosse determinata in una di quelle ghiandole tiroidi aberranti che *Streckeisen* (42) classifica tra le *epi-joidee*, e che la seconda, per la sua sede e per i suoi rapporti si fosse sviluppata in una delle cosiddette ghiandole *sopra-joidee*, che appartengono al secondo gruppo nel quale il medesimo autore suddivide le accessorie cervicali della linea mediana.

* * *

Stavano così i fatti, e la diagnosi aveva ricevuta come si vide la piena conferma dallo esame istologico, quando il decorso presentato dalla operata, specialmente dopo che essa aveva abbandonata la Clinica, incominciò ad essere tale da costringerci a ritornare sul caso, e considerare seriamente se non convenisse di dare alle due strume che si ritenevano come sviluppate in due semplici tiroidi aberranti, una importanza maggiore ed una interpretazione alquanto diversa.

Ricordo che negli ultimi giorni di degenza in Clinica la paziente aveva presentato delle speciali turbe nervose impressionanti sul loro inizio, ma attenuatesi ben presto, alle quali era stato attribuito il valore d' una di quelle forme di psicosi postoperatorie che, sebbene di rado, capitano pur tuttavia alla osservazione dei chirurghi.

Le prime notizie che ci vennero riportate una settimana dopo il ritorno della paziente in famiglia dicevano che, pur non essendosi più verificata alcun' altra di quelle crisi di delirio che essa aveva presentate in Clinica a convalescenza inoltrata, era rimasto persistente quel cambiamento sopravvenuto nel suo carattere, quel mutismo, quello stato di indifferenza per tutto ciò che la circondava, e la scomparsa d'ogni volere e di ogni sentimento d' affettività. La stessa vista dei

figli ai quali tanto pensava avanti dell'operazione la aveva lasciata fredda e noncurante. Ci si diceva che essa restava nella più assoluta inerzia ed apatia, che non chiedeva di nutrirsi, ma che poi mangiava con avidità ogni cibo le venisse somministrato. Era taciturna, triste, e non parlava che dietro grandi insistenze.

Il 10 marzo, 42 giorni dopo l'operazione, la paziente viene condotta, con moltissime difficoltà per vincere la sua riluttanza, all' ambulatorio della Clinica e subito ci colpisce il cambiamento avvenuto nel suo aspetto.

La malata continua ad essere cupa, triste, quasi paurosa, sta a capo basso, ha l'aria sbalordita, risponde appena a monosillabi ed è in uno stato di apatia fisica e morale molto più pronunziato di quando fu dimessa dalla Clinica.

Più impressione ancora fanno i mutamenti avvenuti, durante questo periodo, nel suo aspetto generale.

Il viso ha assunto un particolare colorito grigiastro e la pelle si presenta distesa come per edema, ma per un edema tutto speciale. È una tumefazione di tutta la faccia che però è più accentuata alle palpebre ed alle guancie per cui gli occhi della paziente sembrano come infossati e rimpiccioliti.

Anche le mani si presentano tumefatte, ma la palpazione dimostra che questo stato edematoso differisce da quelli ordinarii. L' edema è duro, non si lascia quasi affatto deprimere dal dito. È difatti un edema falso, e la pelle, a differenza di quello che si ha nei cardiaci e nei Brightici, è grigiastra, arida, non liscia e lucente. Facendo un esame generale, si trova che anche ai piedi esiste il medesimo stato di alterazione cutanea e che la pelle è secca, asciutta, come se vi fosse un arresto delle secrezioni ghiandolari; ed al termotatto è sensibilmente più fredda che in condizioni ordinarie.

La sensibilità è dovunque normale. Le mucose visibili sono pallide notevolmente, non si notano disturbi trofici nei peli, nè nelle unghie.

Il polso è piccolo ma normale per ritmo e frequenza, il respiro è pure normale. L' esame delle orine non fa rilevare niente di notevole.

La paziente si muove, parla, fa tutto con estrema lentezza, appare presa come da un torpore generale, e rivedendola così cambiata nel fisico e nella psiche da quello che era innanzi dell' operazione, ci si convince subito che essa presenta un quadro assolutamente caratteristico di *mixoedema postoperatario.*

* * *

Ripensando allora ai risultati degli esami istologici più innanzi riferiti dai quali appariva manifesto il valore funzionale che queste due presunte tiroidi accessorie dovevano tuttora possedere, e tornando inoltre con la mente su di un'altra importante circostanza, e cioè che allo esame clinico (per quanto la palpazione più accurata poteva permetterlo) *non era stato possibile di apprezzare la esistenza della tiroide nella sua sede normale*, tutto il quadro dei fenomeni presentatisi e tutto l'andamento clinico del caso, veniva ad essere perfettamente illuminato.

Sopra tutto il non aver potuto riconoscere con la palpazione la reale esistenza della tiroide, nella sua sede ordinaria, faceva sorgere spontanea una domanda: Se cioè, realmente essa ivi non fosse mai esistita, *e se i due gozzi asportati non rappresentassero forse in questo caso la totalità o quasi dell' apparato tiroideo, arrestatosi, per una anomalia dello sviluppo embrionario, nella sua evoluzione e nella sua discesa normale.*

Intendendo le cose a questa maniera, poteva facilmente spiegarsi l' insorgenza di quei fenomeni nervosi e trofici così gravi che susseguirono alla completa ablazione dei due gozzi, ai quali perciò non doveva essere attribuito altrimenti il valore di semplici tiroidi accessorie (*ghiandola epijoidea* l' una e *ghiandola sopra-joidea* di *Streckeisen* l' altra), ma sibbene una dignità morfologica assai più importante.

Ad esse sole infatti, con tutta probabilità, doveva essere stata affidata fino ad allora, *in toto*, o quasi, la funzione specifica protettiva che l'apparecchio tiroideo è chiamato a disimpegnare nell' economia dell' organismo, e la loro ablazione completa aveva avuto quindi non il valore dell' asportazione di due no-

duli tiroidei soprannumerarii ammalati, ma quello d' una tiroidectomia totale, capace cioè di determinare i fenomeni caratteristici della insufficienza funzionale di quest' organo.

Concludendo insomma può dirsi, che ci si trovava in questo caso di fronte ad una duplice anomalia: Si era avuto in primo luogo un processo patologico embrionale che, per influenze delle quali la ragione non ci è dato conoscere, aveva determinato l' arresto nella discesa di tutto l' abbozzo mediano della tiroide, abbozzo che, come sappiamo, ne costituisce la parte maggiore e più importante. In via secondaria, in questi due noduli che sotto la forma ingannatrice di due tiroidi soprannumerarie stavano invece a rappresentare la totalità o quasi dell' apparato tiroideo, erano sopravvenute le alterazioni anatomo-patologiche che caratterizzano il gozzo, ed avevano per conseguenza determinato in essi l' accrescimento esagerato ed anormale.

Già dissi che se pure nei due gozzi asportati l' esame anatomo-patologico aveva posto in rilievo delle alterazioni profonde tanto a carico dello elemento epiteliale quanto a carico dello stroma, in seguito alle quali estese porzioni della ghiandola dovevano considerarsi come funzionalmente soppresse, rimanevano tuttavia molti altri punti, specie nelle zone corticali, dove le cose si presentavano ben diversamente. Quivi era conservato l' aspetto dei follicoli normali, potevansi riconoscere i segni di una grande attività neoformativa rappresentata dalla proliferazione dell' epitelio follicolare, dalla presenza di cordoni compatti e di piccoli accumuli di epitelii nei quali si scorgevano follicoli in via di formazione, così come è dato di riconoscere nella tiroide, specialmente nei primi tempi della vita. L'attività della secrezione cellulare posta in evidenza con i metodi di colorazione speciali, la abbondanza della colloide contenuta nelle cavità dei follicoli, la sua presenza nelle vie linfatiche perivascolari a questi interposte, dimostravano chiaramente l' importanza funzionale che persisteva in questi due tumori, e spiegavano perchè in seguito alla loro ablazione fossero derivati dei disturbi così sensibili per l' organismo.

Del resto in questo caso, quando anche, per ipotesi, non

fosse mai stato possibile di praticare l'esame istologico, il decorso postoperatorio così tipico che presentò la ammalata, sarebbe bastato di per se solo a togliere ogni dubbio sulla natura del tumore ed anche sulla sua reale importanza.

* * *

Non essendo stato possibile indurre la malata a rimanere in osservazione, fu consigliata ad iniziare subito a casa la cura tiroidea. Già con il solo uso giornaliero di due tabloidi di tiroidina, dopo due settimane essa mostrava un miglioramento sensibile, in ispecie da parte della psiche.

Era più pronta, meno apatica, si esauriva meno facilmente ed aveva ricominciato a dimostrare interessamento per la famiglia. L'edema del viso era un poco diminuito, era molto migliorato quello delle mani, ma dopo questo primo e rapido miglioramento ottenuto la malata tornò presso a poco nelle condizioni psichiche e fisiche di prima avendo del tutto troncata la cura. Dopo grandi insistenze fu possibile indurla a ripetere il trattamento opoterapico, ed avendo io nell'agosto 1905 riveduta la paziente, trovai che il mixoedema aveva assunto il decorso d'una delle forme fruste che in esso possono talvolta stabilirsi, forse per la parziale supplenza funzionale determinatasi in qualche avanzo di tessuto tiroideo, poichè se l'anomalia nel caso nostro aveva colpito l'abbozzo tiroideo mediano primitivo, ci resta sempre ignoto quale sia stato qui il destino dei due abbozzi laterali.

* * *

Innanzi di venire alle considerazioni che possono ritrarsi dallo studio del mio caso, esporrò nelle tavole che seguono la casistica completa delle strume linguali fino ad oggi conosciute.

Autore	Sesso	Età	Diagnosi clinica
1. *Hickmann* (1869).....	femmina	neon.	Tumore della base linguale di probabile natura tiroidea che chiudeva l'ostio laringeo respingendo l'epiglottide.
2. *Lucke* riferito da *Mertens* (1879).	.....	.....	Tumore della base della lingua facente prominenza nella regione sopra-joidea.
3. *Bernays* (1888).....	femmina	17	Tumore bilobato della base linguale. Il lobo superiore presenta una depressione in corrispondenza del foro cieco.
4. *Parker* (1881).....	femmina	16	Tumore della faccia dorsale della radice linguale.
5. *Staelin* (1891).....	femmina	77	Tumore della base linguale riconosciuto alla necroscopia.
6. *Collins Warren* (1892)...	femmina	42	Tumore della base linguale a lento sviluppo, (22 anni).
7. *Galish* (1894).....	.....	.....	Tumore della base linguale.
8. *Baher* (1894).....	.....	.....	Tumore della regione posteriore della lingua.
9. *Ilhraith* (1894).....	femmina	17	Tumore di probabile natura tiroidea in corrispondenza del foro cieco linguale.
10. *Kraske* (1897).....	femmina	15	Gozzo della base della lingua.
11. *Seldowitsch* (1897)... ...	femmina	14	Tumore della base linguale verso il foro cieco, prominente e molestante la deglutizione.
12. *Lympius* (1897).....	.....	.....	Gozzo accessorio della base della lingua.

Reperto istologico	Cura	Esito	Osservazioni
Manca.	.....	Morte per soffocazione provocata dal tumore, 16 ore dopo la nascita.	
Manca.	Estirpazione dalla via soprajoidea.	Guarigione.	
Manca.	Ablazione per la via soprajoidea.	Guarigione.	
Struttura d'un adenoma tubulare della tiroide.	Estirpazione *incompleta*, dalla via orale.	Guarigione.	
Tessuto tiroideo tipico e focolai di calcificazione.	.....	.....	Il tumore fu riconosciuto alla necroscopia in donna affetta da carcinosi generalizzata.
Tessuto tiroideo.	Estirpazione dalla via buccale.	Guarigione.	
Tessuto tiroideo, molto vascolarizzato con focolai di degenerazione cistica.	Estirpazione dalla via transjoidea, previa tracheotomia.	Guarigione.	All'operazione potè vedersi l'esistenza del lobo medio della tiroide in sede normale.
Tessuto tiroideo normale.	Estirpazione con l'ansa galvanica.	Recidiva.	
Manca.			
Natura tiroidea.	Asportazione.	Mixoedema.	Durante la tracheotomia preventiva, fu constata l'assenza della tiroide nella sede normale.
Struttura tiroidea tipica: follicoli pieni di colloide.	Asportazione con l'ansa galvanica.	Mixoedema.	Non si palpava al collo la tiroide normale.
Forma di gozzo parenchimatoso con parziale degenerazione colloide.	Asportazione.	Guarigione.	

Autore	Sesso	Età	Diagnosi clinica
13. *Chamisso* (1897)	femmina	15	Gozzo della base linguale.
14. *Reintjes* (1898).....	.....	.....	Tumore della base linguale, di natura tiroidea.
15. *Wolf* (1899)	femmina	.....	Gozzo accessorio della base della lingua.
16. *Watson* (1899).....	femmina	50	Tumore posto dietro il V linguale e datante da 10 anni.
17. *Watson* (1899).....	femmina	14	Tumore della base linguale respingente l'epiglottide all'indietro.
18. *Schalde* (1899).....	femmina	.....	Gozzo accessorio della base della lingua.
19. *Benjamins* (1899).	femmina	22	Tiroide accessoria della base linguale.
20. *Curtis* e *Gaudier* (1902) .	femmina	21	Tumore situato dietro il V linguale grosso come una noce.
21. *Goris* (1902)	femmina	36	Tumore occupante tutta la parte posteriore della lingua, datante da 7 anni, che alterava la voce e dava disturbi di respiro e nella deglutizione.
22. *Gaudier* et *Chevalier* (1902)	femmina	20	Tumore che dava gravi molestie, datante da 3 anni, diagnosticato per gozzo linguale.
23. *Riethus* (1904)	femmina	17	Tumore che dava sentore di sè da pochi mesi, posto alla base della lingua.
24. *Lenzi* (1903).....	femmina	42	Gozzo della base linguale datante da 4 anni associato ad altra struma soprajoidea.
25. *Butlin* (1890).....	.....	.....	Tumore linguale diagnosticato dall'autore per tiroideo.
26. *Butlin* (1890)	....	.....	Altro caso di tumore ritenuto dall'autore un adenoma tiroideo sviluppato nella base linguale.

Reperto istologico	Cura	Esito	Osservazioni
ıttura tiroidea.	Ablazione.	Guarigione.	
ıca.	Asportazione.	Mixoedema.	
ıca.	Asportazione previa tracheotomia e sezione del mascellare inferiore.	....	Era stata tentata inutilmente la cura tiroidea in precedenza.
ıerto malsicuro, ma obabilmente era testo tiroideo.	Asportazione con l'ansa. Riescita incompleta.	Esito incerto.	
cicole tiroidee, in an parte ampie, in generazione cistica.	Asportazione con l'ansa.	Guarigione.	
ıca.			
ɜ tessuto tiroideo.			
cicole tiroidee.	Asportazione dalla via buccale riescita incompleta.	....	Il tumore era già stato operato e recidivato una volta quando fu osservato dagli AA.
ura essenzialmente oidea.	Asportazione dalla via soprajoidea, previa tracheotomia.	Mixoedema.	Il mixoedema si dilegua dopo la cura.
ıstituito da vescicotiroidee tipiche.	Operazione dalla via trans-ioidea.	Guarigione.	
ma colloide tipico.	Asportato in toto a mezzo della faringotomia previa tracheotomia inferiore.	Mixoedema.	
ʿermata la diagnosi natura tiroidea.	Asportazione in toto dalla via soprajoidea laterale.	Mixoedema.	
.....	Ablazione.	Guarigione.	Caso di dubbia natura.
ma parenchimatosa.	Ablazione.	.....	Sono due casi poco chiaramente riferiti.

Autore	Sesso	Età	Diagnosi clinica
27. *Treitel* (1898).....	femmina	20	Tumore della base linguale diagnosticato come tiroideo.
28. *P. Meyies* (1899).....	femmina	.....	Un caso di ghiandola tiroide linguale.
29. *Smith* (1904).....	.....	.....	Tiroide accessoria della parte posteriore della lingua.
30. *Storrs* (1904).....	femmina	.....	Gozzo sviluppato alla base della lingua in tiroide accessoria.
31. *Meixner* (1905).....	femmina	.....	Struma alla base della lingua.
32. *Meixner* (1905).....	femmina	.....	Struma alla base della lingua.

* * *

Il concetto che io credo d'essermi potuto formare a proposito delle strume linguali e che adesso esporrò trova certamente un appoggio nella disamina dei casi qui sopra riportati. Ma innanzi voglio accennare, per non più tornarvi in seguito, ad una considerazione che si riferisce al caso da me esposto. Ci si poteva domandare se quei disturbi nervosi gravi, coi quali bruscamente si iniziò la sintomatologia nella mia paziente, e che ricordavano molto la tetania, potessero essere riferibili a fatti di insufficienza paratiroidea. È certo che nè macroscopicamente, nè all'esame istologico mai si potè riscontrare nelle due strume tessuto che avesse i caratteri di quello paratiroideo. L'evoluzione successiva dei fatti clinici, la rapidità con la quale i primi sintomi nervosi, minacciosi si dileguarono e la possibilità di già osservata nel mixoedema di insorgere, anzichè tardivamente e lentamente, in modo violento, con turbe isteriche e fatti di vera manìa, facevano escludere che si fosse avuto a che fare con tetania

Reperto istologico	Cura	Esito	Osservazioni
.....	.....	.....	Non venne praticata la operazione.
.....	.....	.....	Non venne praticata la operazione.
'uttura tiroidea.	Operato dalla via buccale.	Guarigione.	
'uttura tiroidea.	Operato dalla via buccale con tracheotomia preventiva.	Guarigione.	

paratireopriva. Il caso clinico confermava così le teorie ammesse genialmente da *Vassale* per le ricerche sperimentali e che, dirò qui solo incidentalmente, tanto interessano ancora gli studiosi.

* * *

Risulta adunque dall'esposizione del mio caso, e dalle osservazioni che ho raccolte, come sia possibile di riscontrare alla base della lingua dei noduli di tessuto tiroideo che quivi continuano a svilupparsi ed a funzionare, e che poi, il più delle volte, non diversamente da ciò che suole avvenire per la tiroide normale, andando incontro a profonde modificazioni anatomopatologiche, finiscono col richiamare l'attenzione del paziente, in seguito all'imponenza dei disturbi che essi talora arrecano, più che altro pel volume assunto e per la loro sede particolare.

Come già dissi più innanzi, la patogenesi di queste affezioni va ricercata in influenze embrionarie delle quali ci sfugge la ragione determinante. La discesa normale dell'abbozzo tiroideo mediano primitivo, per un'anomalia di sviluppo può

arrestarsi in parte od in totalità, cosicchè od un semplice frammento di sostanza ghiandolare, oppure (e qui secondo me sta la particolare importanza di questi casi), l'intiero abbozzo della tiroide mediana anzichè andare a raggiungere la posizione anatomica che ha normalmente nel collo dell'adulto, si sofferma in vicinanza del punto dal quale si è originata, e qui seguita a svilupparsi.

A questa possibile duplice maniera di origine del così detto gozzo linguale sembrerebbe che corrispondessero due differenti sue modalità anatomiche. Talvolta infatti, il tumore linguale si presenta bene provvisto di una capsula che tutto avvolge, ed esso è facilmente isolabile dai tessuti in mezzo ai quali si è sviluppato, mentre in altri casi, è meno individualizzato, non è circoscritto da una capsula, ed è più intimamente immedesimato coi tessuti linguali, specie nella parte sottostante alla mucosa, tanto da occorrere una dissezione molto accurata per asportarlo completamente.

Orbene la prima forma, quella cioè in cui la struma costituisce un tumore circoscritto provvisto di una capsula bene individualizzata, sarebbe determinata più probabilmente da un arresto totale nella discesa dell' abbozzo tiroideo mediano, mentre la seconda, la struma non bene delimitata e più difficilmente isolabile, corrisponderebbe ad un frammento dell'abbozzo primitivo che da questo si è distaccato soffermandosi nella base della lingua, in vicinanza del suo punto d'origine, senza seguire la discesa della principale parte dell' organo.

E bene può comprendersi come questa distinzione, oltre che una importanza anatomica ne abbia un' altra assai grande dal lato pratico, inquantochè il valore di un intervento operatorio, per ciò che riguarda i postumi, potrà essere ben differente nell' un caso e nell' altro.

Qui cade in acconcio a mio parere, una considerazione di capitale importanza :

Dalle ricerche statistiche che io ho potuto fare sull'argomento, resulta che la comparsa del *mixoedema*, od anche di una fenomenologia transitoria od attenuata che ce lo richiami alla mente, non è punto facile a verificarsi, anzi può dirsi

che non sia stata mai segnalata, in seguito alla asportazione di noduli di tiroidi aberranti.

Ora è dimostrato che tra le diverse forme di tiroidi aberranti, quelle ad evoluzione intralinguale ci rappresentano le meno frequenti, se non addirittura le più rare, tantochè si conoscono soltanto i 32 casi da me raccolti, pur includendovene qualcuno pel quale resta sempre assai dubbia la natura tiroidea.

Ebbene, da quanto io ho potuto osservare, mi sembra risulti chiaramente che in seguito all'intervento operatorio al quale vennero sottoposti soltanto i due terzi dei soggetti che presentavano di questi tumori, l'insorgenza del *mixoedema* si ebbe nella proporzione superiore al 22 °/₀ dei casi.

Questa è una cifra assai elevata che, forse più d'ogni altro argomento, mi permette di insistere nella idea già esposta di sovente in questa memoria, che cioè la speciale importanza dei cosiddetti tumori linguali tiroidei debba essere molto maggiore di quanto non potrebbe credersi a tutta prima, pel fatto che il tumore, in questi casi ci rappresenta assai spesso l'intiero apparecchio tiroideo o, per lo meno, la sua parte più cospicua.

Io non vorrei esagerare la importanza di questa affermazione, ma sono convinto che la percentuale già così alta del mixoedema postoperatorio in questi casi speciali, avrebbe raggiunto una cifra anche maggiore se, tutte le volte, la estirpazione del tumore fosse stata eseguita in maniera completa. Dalle descrizioni che i varii autori ci danno della maniera con la quale praticarono l'intervento, resulta infatti che diverse volte, sia per la modalità della tecnica impiegata (morcellement, asportazione con l'ansa galvanica), sia perchè la via operatoria prescelta non si prestava a dominare bene il tumore, *non mai certo per un prestabilito prudente proposito*, avvenne che un qualche frammento più o meno grande del neoplasma rimanesse inasportato. Chè se questo non fosse avvenuto, sapendo come la persistenza di una piccola quantità di tessuto ghiandolare, assicurando le funzioni fisiologiche devolute alla tiroide, basti ad impedire la manifestazione dei

caratteristici fenomeni d'insufficienza funzionale di quest'organo, il mixoedema in questi casi sarebbe stato segnalato senza dubbio con frequenza sicuramente maggiore.

Da tutto ciò, deriva una importante avvertenza per il chirurgo, ed il consiglio di una oculatezza maggiore nell'intervento operatorio, considerando che in questi casi speciali egli si troverà il più spesso dinanzi non ad una neoformazione che ha il semplice valore di una struma sviluppata in una tiroide soprannumeraria, ma che è invece l'espressione d'una più grave anomalia embrionale, che ha colpito l'intiero abbozzo mediano della tiroide.

Allorquando si abbia ragione di sospettare questa possibilità, tantopiù se non sia stato possibile di apprezzare clinicamente nella sua sede fisiologica la esistenza del corpo tiroide, dovrà tenersi presente che la estirpazione completa del gozzo linguale potrebbe costituire un errore operatorio.

Un piccolo frammento del tumore dovrebbe quindi essere lasciato in sito tutte le volte che non si verifichino quelle circostanze, le quali possono permettere al chirurgo di escludere a priori, la possibile comparsa di fenomeni d'insufficienza tiroidea.

* * *

L'esposizione piuttosto diffusa che ho fatta della sintomatologia, dello stato presente e delle varie ipotesi diagnostiche possibili a proposito del caso da me osservato, la descrizione dettagliata degli esami anatomo-patologici eseguiti sui tumori asportati, possono dispensarmi dal tornare ulteriormente su queste parti dell'argomento, poichè incorrerei in ripetizioni inevitabili, in quanto il caso da me riferito (astrazione fatta dalla coesistenza di quel secondo nodulo soprajoideo) si presentava con tutti i più tipici caratteri proprii a queste affezioni.

Lo studio riassuntivo che io ho avuto cura di fare su tutte le osservazioni del genere che ho potuto raccogliere, non porta alla conoscenza di nessun dato importante che possa aggiungersi a quelli ai quali io ho in precedenza accennato

a proposito del mio caso particolare. Nè gli esami anatomo-patologici quando furono eseguiti, rivelarono fatti che si discostassero da quelli più comuni. Ricerche citologiche, per rendersi conto della attività secretoria e del valore funzionale ancor persistente in questi organi, non se ne trovano descritte, e gli AA. si limitarono a riconoscere la natura tiroidea del tumore, per pura conferma della diagnosi clinica, senza occuparsi troppo di descrivere con qualche dettaglio le particolarità strutturali che avrebbero potuto riscontrare nelle loro osservazioni.

Dal lato della eziologia, per quanto dal numero relativamente limitato delle osservazioni non sia lecito giungere a conclusioni assai importanti, mi sembra che due fatti più salienti, e cioè la influenza del sesso, e la frequente comparsa del tumore alla pubertà, possano rimanere stabiliti.

Tre soli dei casi conosciuti, (casi di *Lucke*, *Reintjes*, *Benjamins*) si riferiscono a dei maschi; gli altri appartengono tutti al sesso femminile. Il tumore fu riscontrato più di sovente dai quindici ai 30 anni, ma quasi sempre subito dopo i quindici anni. La pubertà avrebbe dunque una influenza notevole nello sviluppo di queste affezioni; influenza che, per ragioni che ancora ci sfuggono, sta probabilmente in rapporto con il risveglio delle funzioni genitali ed uno sviluppo più completo degli apparecchi glandolari dell' economia.

Sempre a proposito della eziologia, dalla mia osservazione personale sarei portato ad ammettere che una certa influenza nel determinare una ipertofia delle accessorie in genere, possa anche averla una malattia infettiva. Nel caso nostro la prima comparsa della tumefazione si ebbe durante il decorso d' una grave infezione tifica, e noi sappiamo per studii recenti che la tiroide dei tifosi presenta in modo costante delle alterazioni a carico più particolarmente dell' elemento ghiandolare (dilatazione dei follicoli, ipersecrezione del colloide, proliferazione epiteliale, ecc.). Potrebbe ora ammettersi che le malattie infettive avessero la importanza di agire come uno stimolo pel quale, in noduli tiroidei aberranti rimasti piccoli e quindi invisibili, venisse a risvegliarsi una abnorme atti-

vità proliferativa e secretoria, la quale, continuandosi in seguito, determinerebbe l'accrescimento di volume di questi piccoli organi rendendoli in tal modo manifesti.

Quanto alla evoluzione di questi neoplasmi abbiamo veduto essere assai lenta, tanto che talora i malati possono a lungo ignorarne del tutto la presenza.

La sintomatologia di queste forme morbose può compendiarsi dicendo che è quella comune a tutti gli altri tumori che possono risiedere alla base della lingua determinando una ostruzione dell'ostio bucco-faringeo; e varierà a seconda che esista un tumore piccolo, che non eserciti alcuna compressione sulla laringe, che non faccia alcun rilievo nella regione soprajoidea, oppure che si riscontri una massa voluminosa invadente la retrobocca e dia molestie nella respirazione, nella deglutizione e nella fonazione. Non mi soffermerò punto su questi diversi sintomi per ricordare solo come l'evoluzione di questi tumori possa essere accompagnata da incidenti intercorrenti. In un terzo dei casi allo incirca, senza causa apparente, senza sforzi di tosse o di vomito, magari semplicemente per una scalfittura determinatasi nella deglutizione, possono presentarsi delle cospicue emorragie da qualcuno dei vasi superficiali e varicosi del tumore.

Poco ho da aggiungere circa alla diagnosi di questi tumori linguali dopo quanto dissi a riguardo di quella del caso da me descritto. La diagnosi differenziale potrà solo essere posta con i tumori benigni della lingua e con quella varietà di cisti che hanno la stessa sede di questi tumori (cisti del tratto tireo-linguale), le quali eziologicamente da essi non differiscono e che solo se ne differenziano dal lato anatomo-patologico, pel fatto d'essere tumori cistici e non solidi.

Non dirò le ragioni per le quali non convenga neppure di pensare agli altri tumori cistici che potrebbero riscontrarsi in questa regione (cisti dermoidi, cisti salivari, cisti parassitarie e linfatiche), le quali od occupano una sede alquanto differente da quella dei tumori che ci interessano, o costituiscono delle vere rarità patologiche.

Tra i tumori solidi piuttosto dai quali i gozzi linguali

vanno differenziati, potrebbero considerarsi i lipomi. Ma la loro eccessiva rarità nella lingua, la mollezza, la trasparenza giallastra, la sede, (a preferenza nella parte media e verso la punta di quest' organo), li fanno escludere con facilità. I fibromi, rarissimi anch' essi, tenderebbero facilmente a peduncolarsi ed a prendere un aspetto polipoide che ne facilita la diagnosi.

Le varici della lingua segnalate da *Lennox Browne* passano generalmente inosservate al paziente, ed in questi casi non può parlarsi di un vero e proprio tumore, poichè sotto delle varicosità bluastre e delle dilatazioni tortuose vasali, i tessuti della lingua mantengono la loro consistenza normale.

Gli angiomi sono più comuni e si osservano con una certa preferenza alla base della lingua. Ma la colorazione, la riducibilità, la consistenza del tumore alla palpazione, sono molto caratteristici, ed i disturbi funzionali può dirsi che manchino affatto.

Le gomme sifilitiche hanno una evoluzione differente. Di rado uniche, assai precocemente si infiammano e rammolliscono. I dati anamnestici e la possibile coesistenza d' altre lesioni specifiche mettono sulla via delle diagnosi.

Riepilogando, di fronte ad un tumore della base della lingua, sviluppato in corrispondenza del foro cieco, comparso specie in una giovane, senza dolori, senza che vi sia alterazione delle condizioni generali, si deve pensare alla possibilità d' un neoplasma d' origine tiroidea.

L' esame laringoscopico, la palpazione, potranno fornire delle indicazioni sulla forma, sul volume, sulla colorazione, sulla consistenza e mobilità del tumore, indicazioni che potranno riescire preziose, tantochè almeno nella grande maggioranza dei casi, la diagnosi potrà essere posta con sufficiente sicurezza.

Quanto alla cura, l' asportazione del tumore è l' unico mezzo consigliabile specie quando esso provochi sofferenze, e per raggiungere il tumore si offrono al chirurgo due grandi vie principali, quella *orale* o quella *soprajoidea con o senza sezione dell' joide*, che furono seguite entrambi con varia fortuna.

L'indicazione per l'una o per l'altra verrà suggerita caso per caso, a seconda della sede speciale e della grossezza del tumore linguale.

Così la via buccale sarà riservata a quei tumori linguali piuttosto piccoli, facenti rilievo sul dorso della lingua e che meno si estrinsecano verso le sue parti più profonde. Questa via sarà tanto più preferita quanto più la bocca sarà grande e la lingua mobile e facilmente stirabile allo esterno.

La via *soprajoidea*, ove non si pratichi la sezione dell'ioide, dà solo uno spazio limitato e sarà quindi di ben poca utitità. E così nei casi di tumori linguali voluminosi, estrinsecatisi piuttosto dal lato inferiore della lingua, difficilmente aggredibili attraverso la bocca, con lingua corta e tozza, sarà riservata la preferenza alla via *transjoidea*.

Quanto alla utilità ed alla opportunità della tracheotomia preventiva in questi casi, essa mi sembra discutibile, se non ingiustificata addirittura, data la varietà particolare di questi tumori. La semplice posizione di *Rose*, in qualche caso speciale, sarà sufficiente per impedire durante l'operazione l'entrata del sangue nelle vie aeree, e d'altra parte l'andamento postoperatorio è generalmente così benigno da non giustificare esagerate apprensioni.

La disfagia, l'imbarazzo nella favella piuttosto accentuati nei primi giorni dopo l'intervento, cessano ben presto specialmente quando si sia avuta la prudenza di riunire i frammenti dell'jòide diviso e di assicurare la solidità del sostegno osseo della lingua ed il buon funzionamento della sua muscolatura.

Le cautele antisettiche della cavità buccale rendono poco probabile il pericolo d'una infezione della ferita quando si sia intervenuti dalla via orale, e la via *transjoidea*, dal canto suo, ha appunto il vantaggio di non aprire alcuna porta alla infezione.

Nel caso da me illustrato, il metodo operatorio impiegato si discosta da tutti gli altri già accennati inquantochè il tumore linguale fu tolto attraverso della stessa incisione laterale che aveva servito per l'ablazione dell'altro tumore esistente nella regione soprajoidea.

Qui però si trattava d'un caso eccezionale, poichè non ho trovato nella letteratura un altro esempio di gozzo linguale accompagnato da un secondo nodulo della stessa natura ed origine, da esso poco distante.

La via soprajoidea laterale, seguita qui per aggredire la struma soprajoidea, permise di raggiungere dalla sua faccia latero-inferiore anche il tumore linguale, e d'altra parte nel mio caso, data la forma tozza e corta della lingua nonchè la sede posteriore e profonda del neoplasma, male si sarebbe potuto intervenire dalla via della bocca.

* * *

Dallo studio complessivo dell'argomento del quale io mi sono ora occupato, possono ritrarsi le conclusioni seguenti:

1.° È possibile di riscontrare alla base della lingua dei tumori di origine tiroidea, comunemente considerati quali strume aberranti, che da alcuni AA. furono chiamati *gozzi linguali*, e che dipendono da una anomalia sopravvenuta nello sviluppo dello abbozzo della tiroide mediana primitiva.

2.° Talora, e forse più frequentemente di quanto fino ad oggi non si credeva, questi tumori non devono essere considerati come delle semplici tiroidi accessorie, ma va ad essi attribuita una dignità morfologica e funzionale assai più importante, inquantochè essi spesso ci rappresentano la totalità o quasi dello apparato tiroideo, arrestatosi nella sua evoluzione normale.

3.° In questi casi è ad essi affidato il disimpegno della funzione protettiva-specifica che la tiroide esercita nella economia dell'organismo, e, per conseguenza, alla loro completa asportazione susseguono con facilità impressionante, fatti di insufficienza tiroidea (mixoedema).

4.° L'esame istologico di questi tumori linguali dimostra in essi la possibilità di tutte le differenti alterazioni anatomiche riscontrabili nelle varie forme di gozzo che possono svilupparsi nella ghiandola tiroide normale. Ma dimostra ancora, in rapporto con la funzione alla quale questi organi debbono sempre sopperire, la persistenza di zone dove il tes-

suto ghiandolare apparisce come normale, dove i fenomeni secretivi dell' epitelio tiroideo si mantengono molto attivi e si hanno segni evidenti di proliferazione epiteliale e di neoformazione di follicoli.

5.° La cura che necessariamente viene ad imporsi per i disturbi che questi tumori finiscono col determinare in progresso di tempo, consiste nella ablazione, la quale in avvenire dovrà praticarsi con oculatezza maggiore e con quelle precauzioni che possano mettere il chirurgo al sicuro dalla insorgenza dannosa e possibile di gravi fenomeni di insufficienza tiroidea.

Firenze, Decembre 1905.

Il presente lavoro fu comunicato ed illustrato dalla dimostrazione di preparati istologici all'Accademia Medico-Fisica Fiorentina nella seduta del 9 Febbraio 1905.

Bibliografia.

1. Armeilla C., Le goitre lingual, étude clinique et traitement. (Thèse de Lyon, 1900).
2. Bober, Société de laryngologie de Londres, 1894.
3. Barwell H. G., A case of goitre in an abnormal thyroid gland. (The Lancet. 11 Ap. 1903).
4. Benjamins, Nederl. Tijdsch. vor genesk, 1899.
5. Bernays, St. Louis Medical and Surgical Journal, 1888.
6. Biondi, Contributo allo studio della tiroide. (8° Congresso della Soc. Ital. di Chir, Roma, 1891).
7. Butlin, Clinical Society's Transactions, 1890.
8. Chamisso, Beiträge Zur Klin. Chir., XIX, 1897.
9. Chevalier R. H., Tumeurs linguales solides d'origine thyroïdienne. (Thèse de Lille, 1902).
10. Collins Warren, The Americain Journal of the Medical Sciences, 1892.
11. Curtis et Gaudier, Revue hebdomadaire de laryngologie, avril, 1902.
12. Duran, De la voie transhyoïdienne dans la chirurgie pharyngo-laryngée. (Thèse de Bordeaux, 1901).
13. Ehrich, Klinische und anatomishe Beiträge zur Kenntniss des Morbus Basedowii. (Beitr. z. kl. chirurg., Bd. 28, 1900).
14. Fano e Zanda, Contributo alla fisiologia del corpo tiroide. (Archivio per le scienze mediche, XXII, 1889).
15. Galeotti, Beitrag zur Kenntniss der Sekretionserscheinungen in den

Epithelzellen der Schilddrüse. (Arch. f. mikroskopische Anatomie und Entwickelungsgeschichte, Bd. XXXXVIII, 1896).
16. GALISH, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1894.
17. GAUDIER et CHEVALIER, Communication à la Société belge d'Otorhinolaryngologie, mai 1902.
18. GLASS E., Beiträge zur Pathologie der Zungengrundtumoren. (Wien Klin. Wochensch., 1904).
19. GORIS, Un cas de tumeur tyroïdienne de la base de la langue. Extirpation par le voies naturelles. (Bull. de l'Acad. de Méd. de Belgique, 1902).
20. HÄMIG, Anatomische Untersuchungen über Morbus Basedowii. (Archiv. für Kl. Chirurg., Bd. 55, 1899).
21. HICKMAN, Pathological Transaction, 1869.
22. JEANDELIZE, Insuffisance thyroïdienne et paratiroïdienne. (Paris, Baillière et fils, 1903).
23. JLLRAITH, Brit. Med. Journal 1894.
24. KADYI, Ueber accessorische Schilddrüsen leppchen in der Zungenbein gegend. (Arck. für anat. und physiologie, 1871).
25. LENZI, Strume a sede rara. Comunicazione fatta all'Accad. Medico-Fisica Fiorentina. Seduta 9 febbr. 1905. (Lo Sperimentale, anno LIX, fasc. III-IV, 1905, Firenze).
26. LIVINI, Della terminazione dei nervi nella tiroide e delle fessure pericellulari nelle vescicole tiroidee. (Lo Sperimentale, anno LIII, fasc. III).
27. LYMPIUS, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, XLIV, 5-6.
28. LÜBCKE, Beiträge zur Kenntniss der Schilddrüse. (Virchow's Arch., Bd. 167, 1902, p. 490).
29. LUCKE, Citato da Merten. (Arch. fur Anatomie und Physiologie, 1879).
30. LUSENA, Fisiopatologia dell'apparecchio tiro-paratiroideo. Firenze, 1899.
31. LUSTIG, Contributo alla conoscenza della struttura della glandola tiroide fetale. (Monit. Zool. Ital. 1891).
32. IDEM, Contribution à la connaissance de l'histogènese de la glande thyroïde. (Arch. Ital. di Biologia, 1891).
33. MERTEN, Arch. fur Anatomie und Physiologie, 1879.
34. MEIXNER K. Zwei fälle von struma baseos linguae. (Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. LXXVIII, 1 marzo 1905).
35. PARKER, Pathological Transactions, 1881.
36. REINTGES, Société de laryngologie hollandaise, 1898.
37. RIETHUS, Contributo alla casistica e terapia del gozzo linguale. (Deutsche Feitshrift für Chirurgie, Bd. 74, Hef. 1-2, 1904).
38. SELDOWITSCH, Centralblatt von Chirurgie, 1 mai, 1897.
39. SCHALDE, Association américaine de Médicine. (Congrès de Colombo, 1899).
40. SMITH O. C., Accessory thyroid on the posterior third of the tongue (New York Med. Journ., 29 oct. 1904).

41. STAELIN, Jahrbücher der Hamburg. Staats-Krankenanshalten, 1891.
42. STORRS, H. R., Lingual goitre-accessory thyroids at the base of the tongue. (Ann. of Surgery, sept. 1904).
43. STRECKEISEN, Beitr. z. Morph. der Schilddrüse. (Virchow's Arch., 1888).
44. TIBERTI, Sull'attività secretoria della ghiandola tiroide in alcune condizioni morbose. (Lo Sperimentale, Firenze, 1905, fasc. III-IV).
45. TORRI, La tiroide nei morbi infettivi. (Policlinico, 1900, Vol. 7, C.).
46. TREITEL, Société de Médecine de Berlin, 1898.
47. VASSALE e GENERALI, Funzione tiroidea e funzione paratiroidea. (Rivista sperimentale di Freniatria e di Medicina Legale, 1901).
48. VASSALE, L'organoterapia e in modo speciale la tireoterapia. (Loc. cit., 1896).
49. VALLAS, De l'osteotomie mediane de l'os hyoïde. (Revue de Chirurgie, 1900).
50. IDEM, De la pharyngotomie transhyoïdienne. (Gazette des hôpitaux, 1896. Revue de Chirurgie, 1900).
51. WATSON, New York Medical Journal, 1899.
52 WOLF, Archiv. für Klinische Chirurgie, 1899.
53. ZIELINSKA, Beiträge zur Kenntniss der normalen und strumösen Schilddrüse des Menschen und des Hundes. (Virch. Arch., Bd. 136, p. 170, 1894).

Spiegazione delle figure.

TAVOLA XIX.

FIGURA 1ª, — Reichert ob. 3, oc. 4. Una sezione della struma soprajoidea. Vescicole tiroidee numerose alla periferia dell'organo. Aumento del connettivo nel resto del tumore, con spazii linfatici numerosi e vasi. Vescicole molto ampie piene di colloide nelle zone intermedie. Più in basso lo stroma appare disgregato e distrutto da vaste emorragie. Avanzi di follicoli ridotti e compressi.

FIGURA 2ª. — Reichert ob. imm. om. $^1/_{12}$, oc. 3. Metodo *Galeotti*. Struma linguale. Vescicole di un punto che mantiene l'aspetto normale. Nel citoplasma degli epitelii follicolari si vedono i granuli fucsinofili numerosi, molto prevalenti sulle granulazioni basofile. Si vedono due piccole zolle di colloide in una fessura linfatica interfollicolare.

FIGURA 3ª. — Reichert ob. imm. om. $^1/_{12}$, oc. 3. Vescicole tiroidee di parti del tumore ove le alterazioni sono cospicue e che ciò non ostante mostrano abbondati i fatti secretorii. Prevalgono i granul. basofili.

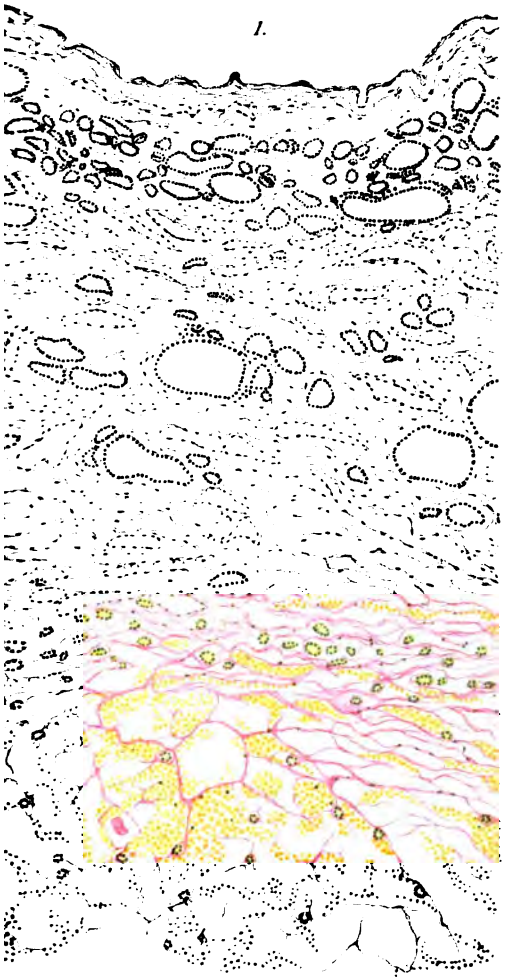
FIGURA 4ª. — Reichert. ob. 5, oc. 4. Modificazione profonda nell'aspetto dello stroma connettivale e dei follicoli che appariscono in varie fasi di alterazione fino ad assumere l'aspetto del gozzo cereo. Appariscono alterate anche le pareti dei vasi sanguigni.

TAVOLA XX.

FIGURA. 1ª. — Il nodulo sopraiodeo, con le due lobulazioni, ed il suo peduncolo vascolare.

FIGURA 2ª. — Lo stesso in sezione.

FIGURA 3ª. — Il nodulo linguale, sezionato per mostrar l'aspetto della sua superficie interna.

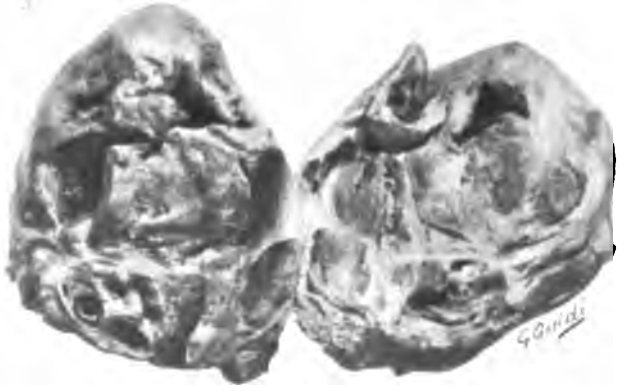


L. Lenzi — *Strume a sede rara.*

1

2

3



L. LENZI - Strume a sede Rara.

RENDICONTI

DELLE

ADUNANZE DELL' ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA

Resoconto sommario delle sedute.

Adunanza pubblica del dì 11 Maggio 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Baduel, Banchi, Banti, Bloch, Burci, Caccia, Capei M., Celoni, Del Greco E., Del Greco G., Fairman, Francioni, Giuntoli, Giarrè, Lenzi, Levi, Livini, Marchetti O., Nesti G., Orefici, Orlandini, Perassi, Picchi, Pieraccini, Puritz, Radaeli, Rossi, Stori, Toti, Tiberti.

Banti prof. G. — *Sulla cura delle appendiciti acute.*

Per la cura dell'appendiciti tre sono oggi le opinioni dominanti:

1° i partigiani della *cura medica* durante l'intero periodo acuto, riservando l'appendicectomia a quando il processo flogistico locale è completamente estinto;

2° i partigiani della *cura chirurgica* applicata entro le prime 48 ore di malattia;

3° gli *opportunisti*, i quali operano ora a caldo, ora a freddo, secondo i sintomi della malattia.

Le statistiche presentate da queste varie scuole danno cifre molto variabili. Così nelle statistiche dei fautori della cura medica la mortalità oscilla dal 5-6 % (*Treves*, *Guttmann*, ecc.) al 14-30 % (*Jonnesco*, *Chaumel*); in quelle dei partigiani della cura chirurgica si scende dal 5-6 % (*Ochsner*, ecc.) fino a 0 % (*Dieulafoy*, *Tuffier*, *Siegel*, ecc.), mentre d'altra parte in alcune si sale fino al 20 % (*Treves*).

L'O. riferisce i resultati delle sue esperienze personali nel corso degli ultimi 6 anni. Dal 1° gennaio 1899 al 30 aprile 1905, Egli ha veduto

105 casi di appendicite, dei quali soltanto in 1 ebbe l'opportunità di fare eseguire la cura chirurgica entro 36 ore dall'inizio del male, mentre in tutti gli altri casi Egli vide i malati dopo il 3° giorno di malattia, quando ormai era passato il momento opportuno per l'intervento chirurgico precoce.

Nei 104 malati sottoposti alla cura medica l'O. ebbe 12 morti (mortalità 11.4 %). In 19 casi si ebbe l'esito in ascesso; di questi, 7 vennero operati, 12 si aprirono spontaneamente nell'intestino: tutti guarirono. La morte nei 12 casi avvenne sempre nel periodo acuto per peritonite perforatoria, per paralisi cardiaca, per infezione settico-saproemica, ecc. Però in alcuni dei guariti dall'appendicite si verificarono delle successioni morbose gravi. In 2 casi la nefrite, sviluppatasi nel periodo acuto, persistè e divenne cronica, cagionando dopo alcuni anni la morte per uremia. In altri 2 casi all'ascesso tenne dietro la fistola intestinale, per la quale fu necessario poi uno speciale intervento chirurgico.

L'O. mostra come la mortalità di 11.4 % da lui avuta sia abbastanza alta e superi quella di altre statistiche, riferibili ad appendiciti sottoposte alla cura medica. Ciò dipende da più ragioni:

1° Nei 104 malati sono compresi quelli veduti nel suo servizio nell'Ospedale e quelli veduti in consulto in città; nell'ultimo caso si trattava in generale di malati molto gravi, poichè di rado un consulente è chiamato quando la malattia sia lieve. Così in 65 malati curati nell'Ospedale, la mortalità fu del 7.6 %; in 39 casi veduti in città la mortalità fu del 17.9 %.

2° Sia nell'Ospedale, sia in città, gl'infermi veduti dall'O. avevano ormai oltrepassato il 3° giorno di malattia; quasi sempre erano stati già sottoposti a cure irrazionali e nocive, consistenti in modo speciale in purgativi ripetuti, in enteroclismi, ecc. Ora non è dubbio che questi mezzi terapeutici aggravano considerevolmente la malattia.

3° La gravità dell'appendicite non è sempre uguale. In alcuni periodi la malattia si presenta in forma mite e benigna ed ha scarsa mortalità, mentre in altri acquista uno speciale carattere maligno. Così dal 1° gennaio 1899 al 31 ottobre 1904 l'O. ha veduto 77 casi con mortalità del 7.8 %, mentre dal 1° novembre 1904 al 30 aprile ha veduto 27 casi con la mortalità del 25.9 %. Negli ultimi mesi in Firenze i casi di appendicite sono stati tanto numerosi, da giustificare che si parlasse di un'*epidemia di appendiciti*. I casi poi hanno presentato un carattere insolito di gravità per la frequenza e la rapidità della gangrena dell'appendice con tutte le sue conseguenze fatali. Sono state anche frequenti le complicanze, come la nefrite emorragica, la pileflebite, la flebite delle femorali e della cava, le polisierositi purulente, ecc. Perciò la mortalità è stata molto alta. Sulle cause di questa epidemia l'O. non può dare schiarimenti. Le ricerche batteriologiche da lui intraprese non hanno portato luce sull'argomento.

Solo una volta l'O. ha avuto occasione di vedere un malato 24 ore dopo l'inizio dell'appendicite ed in questo caso non esitò a consigliare l'immediato intervento chirurgico, che fu eseguito dal prof. *Burci*. L'esito fu splendido: la febbre cadde immediatamente ed il malato guarì in pochissimi giorni.

L'esame dell'appendice estirpata mostrò una intensa infiltrazione flogistica della parete intestinale ed un'incipiente formazione di ascessi sottoperitoneali.

Se dall'esperienza personale l'O. deve concludere riguardo alla cura dell'appendicite, Egli è indotto a così formulare la propria opinione.

Egli condanna in modo assoluto il modo di agire degli opportunisti, i quali pretendono di adottare la cura medica o la chirurgica secondo la qualità dei sintomi presentati dai malati. Qualunque prognostico sul decorso dell'appendicite è spesso impossibile e niente è più comune di vedere forme, le quali, miti e benigne da prima, si aggravano poi in modo improvviso per il sopravvenire della gangrena e della perforazione appendicolare o di fenomeni tossici. L'O. espone la storia di alcuni casi da lui veduti, i quali sono a tal proposito molto dimostrativi. L'aspettativa armata di alcuni chirurghi è dunque un'illusione ed un errore e vale soltanto a far trascorrere il momento più opportuno per l'intervento chirurgico, al quale viene ricorso quando le condizioni del malato sono molto meno favorevoli.

Nella cura dell'appendiciti è necessario subito e senza esitanza decidersi per la *cura medica* o per la *cura chirurgica*. L'O. crede non si debba esitare a mettere in pratica la seconda, purchè l'intervento operatorio accada al più lungo entro 48 ore dall'inizio della malattia. Operando dopo 24-36 ore si ottengono resultati meravigliosi, mentre dopo il 2° giorno l'operazione rappresenta sempre un fatto grave e deve essere eseguita soltanto quando si verifichino alcune complicanze, soprattutto la perforazione dell'appendice. In questa circostanza la laparatomia rappresenta senza dubbio un mezzo curativo di esito incerto, ma è doveroso ricorrervi per aumentare le probabilità di vita ai malati.

L'O. non vede quali argomenti serî possano addursi in favore della cura medica. Nell'appendicite esiste un focolaio infettivo di enorme potenza in contatto di una sierosa sensibilissima, il peritoneo, con minaccia permanente e continua di diffondersi a questa sierosa o di determinare un'intossicazione letale.

Con quali mezzi la cura medica può opporsi ad una eventuale evoluzione fatale? Essa non dispone certo di mezzi di lotta diretti, ma può contare soltanto sulla natura medicatrice. È logico ed umano seguire questa via quando l'intervento chirurgico pronto riesce ad estirpare il focolaio morboso e ad impedire le possibili complicanze? quando la mortalità in seguito a questo intervento si mantiene in limiti inferiori a quelli dell'appendicite curata con mezzi medici?

Al medico quindi s'impone il dovere di una rapida e sicura diagnosi dell'appendicite fino dal suo inizio e di consigliare l'appendicectomia entro le prime ore del male, al più lungo entro il 2° giorno.

Se vi siano sempre dei medici, i quali sono contrari alla cura chirurgica, a questi l'O. consiglia almeno di mettere in opera una cura medica razionale. Non soltanto l'abuso, ma il semplice uso dei purgativi e dei clisteri deve biasimarsi e condannarsi. Nè minore rigore si deve usare per l'alimentazione: agli infermi d'appendicite nei primi giorni deve concedersi soltanto la dieta idrica con esclusione assoluta del latte, del brodo, ecc. Di medicamenti, gli unici consigliabili sono l'oppio e la morfina.

Burci. Aprendo la discussione dopo la comunicazione del prof. *Banti* accenna ai casi da lui osservati.

Concorda perfettamente col prof *Banti* nelle sue conclusioni, ritiene che l'opportunità dell'operazione è subordinata alle condizioni nelle quali viene consegnato il malato. Egli ritiene conveniente l'operazione a caldo, se è possibile eseguirla prima delle 48 ore, se poi queste sono trascorse è necessario astenersi ed operare solo se capita l'urgenza. Crede poi sempre bene operare a freddo quando non si è operato a caldo.

Su 89 casi occorsi nella Clinica Chirurgica, 50 dei quali durante la sua direzione e 17 proprio in questi ultimi mesi, 78 sono stati curati chirurgicamente, uno solo però a caldo dopo 26 ore. In questo caso molto istruttivo, il resultato fu splendido. Su 67 operati di appendicectomia a freddo 40 lo sono stati dall'O., gli altri dal compianto prof. *Colzi*. Si sono avute tre morti indipendenti dall'atto operativo e precisamente 1 per pileflebite suppurata, 1 per polmonite, 1 per occlusione intestinale dipendente da briglie precedentemente formate: questo ultimo caso dimostra come si hanno anche nei guariti dal 1° attacco delle gravi lesioni, che debbono spingere ad intervenire al più presto.

Come complicanze ha osservato due casi di pileflebite, un caso di itterizia ricorrente ad ogni attacco di appendicite e che si è ripetuta anche dopo subito l'operazione.

La statistica della Clinica è confortante, porta una mortalità del 4 %, però i buoni risultati delle operazioni fatte a freddo non infirmano le conclusioni del prof. *Banti*, che spingono ad operare a caldo.

L'O. crede che quando non si è potuto operare nelle prime 24-48 ore si debba soprassedere fino a raffreddamento del processo appendicitico, ma che convenga operare dopo il 1° attacco non aspettando che si ripeta.

Nei casi curati chirurgicamente in clinica che non figurano come appendicectomizzati sono state fatte operazioni più estese, come ad esempio delle resezioni del cieco, giustificate dalla presenza di pseudotumori cecali paraappendicolari, che producevano stenosi.

In due casi, con fatti locali gravissimi, non essendo intervenuta indicazione di urgenza, l'O. si astenne da qualunque operazione così prima come dopo, ritenendo che l'appendice si fosse distrutta; le buone condizioni, conservatesi lungamente in entrambi questi individui, hanno dimostrato giusta la ipotesi formulata.

Pieraccini. Ha ascoltato con molta attenzione quanto è venuto esponendo il prof. *Banti* e si permette portare la critica al troppo reciso assolutismo delle conclusioni del professore.

Per varie ragioni il medico si può trovare nella condizione assoluta di dover curare medicalmente malati di appendicite e questo sia perchè il malato o la famiglia si rifiutino all'operazione sia per la lontananza da ospedali o da operatori sia per altre ragioni: in questo caso si domanda l'O., il purgante è da escludere assolutamente anche nelle prime ore? Senza un'abbondante purgante oleoso, nell'intestino resta fermo per gli oppiacei un abbondante accumulo di feci, con che vantaggio?

Si domanda poi se le statistiche eccessivamente ottimiste degli stranieri non siano talvolta basate su errori diagnostici.

Come è possibile nelle prime 12 o 24 ore diagnosticare a colpo un'appendicite?

Come è possibile di fronte alla prima colica appendicolare aver la certezza *assoluta*, tale da permettere di consegnare il malato a *qualunque chirurgo*.

Banti. È lieto che la sua opinione sia divisa dal prof. *Burci*.

Fino a poco fa credeva anch'egli che nei casi con esito in ascesso, svuotato per le vie naturali, si dovesse sconsigliare l'operazione a freddo, ritenendo l'appendice eliminata per disfacimento: ma da pochi giorni ha cambiato opinione perchè gli è tornata nel turno una malata che, in seguito a grave appendicite, aveva avuto un ascesso aperto nell'intestino, e che ora ha una ricaduta; evidentemente dunque l'appendice non era distrutta.

Circa ai purganti risponde al collega *Pieraccini* che alle idee attuali egli è venuto lentamente, gradualmente: mentre prima credeva innocuo il purgante oleoso nelle prime ore, ora, in seguito allo studio accurato di tanti casi, è giunto alla conclusione che questo non è indifferente perchè produce un'enterite, sia pur lieve, con aumento della virulenza del b. coli. Può questo fatto essere innocuo? In via eccezionale permetterebbe l'olio solo quando si sentisse o si supponesse un forte accumulo di materie fecali; in regola generale non lo consiglia nemmeno nelle prime 12 ore.

In quanto al valore di certe statistiche egli non ne nega la poca attendibilità, ma vi sono anche statistiche di clinici autorevoli, delle quali non dubita. Quanto alla colica appendicolare nel senso del *Talamon*, oggi non è più ammessa, perchè anche nelle coliche appendicolari lievi si tratta sempre di fatti infiammatori.

L'obiezione più valida è certo quella della qualità del chirurgo.

Burci. Anche nella sua Clinica non vengono somministrate nè purghe nè clisteri, solo ghiaccio sul corpo e quando esiste un forte meteorismo qualche piccolo clistere di glicerina. In quanto ai casi nei quali si ebbe formazione di un vasto ascesso svuotatosi poi spontaneamente, egli crede che spesso si possano considerare guariti per distruzione naturale dell'appendice. In questi casi ritiene che possa essere conveniente di attendere ad intervenire colla appendicectomia, che qualche segno clinico dimostri che l'appendice continua colla sua presenza e morbosità a minacciare il malato.

Il Vice-Segretario degli Atti
L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 18 Maggio 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: Banchi, Banti, Bloch, Burci, Bufalini, Celoni, Chiarugi, Cocchi, Del Greco E., Del Greco G., Pacchioni, Giuntoli, Lenzi, Levi, Livini, Luisada, Maestro, Marchetti O., Orefici, Perassi, Puritz, Radaeli, Salvadori R., Tiberti.

Pellegrini dott. Augusto. — *Considerazioni cliniche ed anatomo-patologiche sopra 89 casi di appendicite.*

È uno studio clinico ed anatomo-patologico dei casi di appendicite, curati nella Clinica Chirurgica di Firenze.

L'A. fa notare che il maggior ostacolo che s'incontra nel fare una statistica veramente utile, valendosi di molte osservazioni consiste nella difficoltà di avere una serie di storie complete, perciò ha fatto un questionario dei dati più interessanti e ci ha, volta per volta, segnato quanto ad essi riferivasi. In questo modo l'A. ha potuto raccogliere, e seguita ancora a raccogliere una serie di osservazioni esatte, assai complete e perfettamente confrontabili.

Per non riportare delle lunghe tabelle con molte cifre, l'A. ha costruite delle curve di frequenza, in modo da riprodurre in piccolo spazio delle lunghe statistiche.

I malati di appendicite curati nella Clinica Chirurgica di Firenze in questi ultimi anni furono 89. Le appendicectomie eseguite furono 68,

le resezioni del cieco 2, fu fatta 2 volte la laparotomia per rimuovere aderenze appendicitiche, in 6 casi fu eseguito il semplice squarciamento dell' accesso appendicitico, negli altri 11 casi fu messa in opera esclusivamente la cura medica, sia perchè i malati ripararono in Clinica ad attacco inoltrato, sia perchè guariti dell' attacco non vollero sottoporsi ad un atto operativo.

Sopra 89 casi di appendicite solo 33 occorsero nella donna, pari alla percentuale del 36 %. Per spiegare la minor frequenza che le statistiche danno dell' appendicite nella donna sono state emesse varie ipotesi: secondo l'A. bisogna tener conto che nella donna gli errori di diagnosi sono più comuni, per cui molte suppurazioni pelviche, alle quali viene attribuita una causa salpingo-ovarica, avrebbero piuttosto la loro origine da un' infezione dell' appendice.

Il primo attacco appendicitico si è verificato nella maggioranza dei casi verso i 20 anni di età, solo in pochi casi al di là di 40 anni, soltanto in un caso dopo il cinquantesimo anno di età.

Il 61 % dei malati, quando ricorsero alla Clinica Chirurgica, erano stati soggetti a due o più attacchi: se a questo si aggiunge (tenuto conto delle alterazioni trovate), che molti dei malati, che vennero operati dopo il primo attacco, probabilmente ne avrebbero presentati altri, bisogna concludere che nella grande maggioranza dei casi l' appendicite presenta più di un attacco. Da questo si deduce l' indicazione all' intervento chirurgico, tanto più che non si può prevedere la gravità del futuro attacco, nè abbiamo mezzi clinici per potere stabilire quando l' appendice non è più suscettibile d' infiammarsi.

Colla frequenza del 26 % i malati hanno presentato prima dell' attacco appendicitico disturbi intestinali più o meno gravi, disturbi che, secondo alcuni, potrebbero essere messi in relazione collo insorgere dell' appendicite stessa.

La tubercolosi assai frequentemente figurava nei precedenti dei malati; nel 27 % dei casi vi erano state manifestazioni tubercolari ed in 5 casi la tubercolosi era in atto.

In diversi malati di appendicite si ebbero sintomi più o meno gravi di stenosi intestinale: alcuni transitori per pseudo-occlusione probabilmente a tipo paralitico, altri per condizioni meccaniche: come aderenze, briglie di omento.

L' omento in un gran numero di casi trovavasi aderente all' appendice e sembra che ciò avvenga assai precocemente, giacchè si trovò estesamente aderente all' appendice in un' appendicectomia eseguita solo 26 ore dopo l' inizio del primo attacco.

L'omento oltrechè essere un organo di difesa interessantissimo, può talora servire come guida nelle ricerche dell' appendice, che talora sono tutt' altro che facili.

Per scegliere il momento dell' operazione deve tenersi presente la

possibilità di ritrovare ascessi appendicitici un mese ed anche un mese e mezzo dopo il giorno, in cui vi fu l'ultimo rialzo di temperatura.

Malgrado l'intervento a freddo, in 7 casi si sono riscontrate lesioni delle pareti intestinali, che trovavansi in vicinanza dell'appendice: in alcuni di questi casi la lesione dell'intestino preesisteva al momento dell'atto operativo: in altri casi le pareti intestinali erano talmente lacerabili, che per isolare l'appendice è stato necessario d'interessare l'intestino.

L'A. illustra alcuni casi di complicanze rare dell'appendicite: così due pseudo-tumori ciecali d'origine appendicitica, un caso d'itterizia, un caso di nefrite ed un caso di annessite a destra.

Sopra 70 appendici asportate (due delle quali insieme al cieco) solo in 9 si ritrovarono corpi estranei: buccie e semi di frutta, calcoli fecali, elminti ecc.

L'A. ha studiato istologicamente le appendici asportate. Le lesioni più gravi furono notate nella tunica mucosa e sottomucosa: gli ascessi si ritrovarono a preferenza nella sottomucosa, poi nel connettivo sottostante alla sierosa, e si rinvennero anche dopo un periodo assai lungo dalla cessazione dei fenomeni acuti appendicitici.

Nel mesenteriolo ordinariamente si notarono lesioni assai gravi consistenti in trombosi dei vasi e piccoli ascessi fra i foglietti sierosi.

Nei casi curati colla cura medica: riposo, dieta, oppio, applicazioni locali fredde e favorendo talora la funzione intestinale con piccoli clisteri di glicerina, è stata ottenuta costantemente la guarigione, meno in un caso complicato da pileflebite suppurativa.

Nei casi curati colla sola incisione dell'ascesso si ebbe sempre la chiusura della ferita.

Sopra 68 appendicectomie solo in un caso si ebbe l'opportunità di intervenire a caldo, 26 ore dall'inizio del primo attacco appendicitico. L'appendice fu trovata turgida, ricoperta da essudato fibrinoso e aderente all'omento. La temperatura cadde subito dopo l'atto operativo e si ebbe guarigione per prima intenzione. All'esame istologico l'appendice mostrò lesioni talmente gravi, da potersi definire una appendicite flemmonosa e da far prevedere la gangrena dell'organo.

In tutti gli altri casi l'intervento fu eseguito a freddo, e sopra 68 appendicectomie si ottennero 66 guarigioni: un malato fu perduto, perchè dopo l'appendicectomia sopravvenne una bronco-polmonite ed un'altro, perchè l'appendicectomia fu complicata dalla pileflebite suppurativa.

Nei 5 interventi eseguiti per complicanze appendicitiche (stenosi intestinali, ecc.) si ebbe un caso di morte in una operata di ileo-colostomia. La morte fu dovuta alle gravissime condizioni, in cui si trovava la malata al momento dell'operazione.

Sopra 89 casi complessivi di appendicite 4 morti, eguale alla mor-

talità del 4,49 °|₀. Sopra 68 appendicectomie, 2 resezioni del cieco, 2 laparotomie per remozione di aderenze appendicitiche e 1 ileo colostomia, 3 morti, eguale alla mortalità del 4,10 °|₀.

Questi resultati sono molto confortanti e dimostrano quale vantaggio si abbia a procedere con una razionale prudenza nella scelta dell'epoca dell'intervento.

Circa l'epoca dell'intervento chirurgico nell'appendicite, l'A. è di opinione che convenga regolarsi secondo l'epoca, in cui il malato ricorre al chirurgo: così sia ottimo, se possibile, operare le appendiciti nelle prime 48 ore di malattia e molto meglio nelle prime 24 ore, mentre sarà prundente attendere il *raffreddamento completo* in quei casi, che ci vengono portati dopo 48 ore dall'inizio della malattia.

La prima e la seconda giornata di malattia è l'epoca più propizia per l'intervento nell'appendicite, e ciò perchè:

— L'atto operativo è relativamente facile, rapido, poco lesivo e di felice successo, perchè l'individuo è in buone condizioni generali ed il pocesso flogistico locale non ha ancora portato danni gravi, nè in prossimità, nè a distanza.

— Per queste stesse ragioni le complicanze e le successioni morbose post-operative sono minori che nei casi in cui si opera a caldo dopo 4-5 giorni dall'inizio dell'appendicite ed in quelli, in cui l'intervento viene eseguito, quando il raffreddamento non è ancora completo.

Attualmente da noi si ha solo raramente l'opportunità d'intervenire nelle prime 24-48 ore, perchè:

— I malati di rado ricorrono precocemente al medico e tanto meno al chirurgo.

— Perchè non sempre è possibile fare una diagnosi sicura e precoce.

Nei casi, in cui non è possibile d'intervenire in prima od in seconda giornata, è prudente intervenire quando il raffreddamento è completo, e ciò perchè:

— Nelle manovre operatorie si possono distruggere certe barriere, che circoscrivono il processo infettivo ed aversi una peritonite generalizzata.

— Perchè talora gli organi, che trovansi in vicinanza dell'appendice, sono talmente adesi e talmente lacerabili, che non è possibile eseguire l'appendicectomia senza lederli.

— Perchè con maggior frequenza si hanno complicanze: fistole stercoracee, pileflebite suppurativa, ecc.

— Perchè può avvenire che la ferita laparotomica non guarisca per prima intenzione ed in questi casi può susseguire un'ernia della cicatrice.

— Perchè in rapporto con queste condizioni la mortalità è molto maggiore.

Considerando quanto sia diversa la prognosi nell'appendicite a se-

conda dell'epoca, in cui il chirurgo interviene, ne viene di conseguenza la necessità di fare una diagnosi sicura e precoce, affinchè l'intervento sia possibile nel momento più propizio. Del resto anche per la cura medica è altrettanto importante una diagnosi pronta e sicura, giacchè nell'appendicite una cura medica non appropriata può decidere della vita del paziente.

La vera cura dell'appendicite è l'intervento chirurgico, perchè:

— Colla cura medica il malato potrà ottenere di superare l'attacco appendicitico, ma si potrà essere quasi sicuri che la malattia non guarisce e l'appendicite sarà una minaccia continua e grave per il paziente.

— La mortalità operatoria non è superiore a quella data dai medici, sebbene, almeno per diversi anni, siano stati operati solo i casi più gravi.

Nella mortalità dei malati di appendicite curati medicamente non sono certamente compresi tutti quei casi, che non muoiono di appendicite, ma bensì di alcune complicanze dell'appendicite stessa; stenosi intestinali, nefriti, cirrosi epatica d'origine intestinale, ecc.; e questi malati con molta probabilità non sarebbero morti, se fossero stati operati.

A queste considerazioni in favore dell'intervento chirurgico nell'appendicite potrebbero aggiungersene molte altre, come: la possibilità della natura tubercolare dell'appendicite e quindi il pericolo della propagazione della malattia, le possibili e gravi complicanze dell'appendicite nella gravidanza e nel puerperio, la minaccia di occlusione intestinale per aderenze intestinali, o per pseudo-tumori ciecali d'origine appendicitica, la cui produzione è meno rara di quanto sinora si è creduto.

Il Segretario degli Atti
F. RADAELI.

Adunanza pubblica del dì 25 Maggio 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: BLOCH, BURCI, CACCIA, CAPEI M., CELONI, COCCHI, CORSINI, FOÀ, FRANCESCHI L., FRANCIONI, GIUNTOLI, LENZI, LEVI, LUGARO, MARCHETTI O., MYA, OREFICI, ORLANDINI, PACCHIONI, PERASSI, PICCHI, PIERAGNOLI, RADAELI, STORI, TIBERTI.

Teti. — *Nuovo metodo di cura radicale delle suppurazioni croniche del sacco lacrimale* (*Dacriocistorinostomia*).

Presento all'Accademia quattro individui operati di *dacriocistorinostomia*, nuovo metodo chirurgico da me immaginato per ottenere la guarigione radicale delle suppurazioni croniche del sacco lacrimale, quando

abbiano resistito agli ordinari mezzi di cura oftalmologici, e senza ricorrere al mezzo ultra-radicale della estirpazione del sacco.

I due primi operati che presento erano affetti da notevole dilatazione del sacco con abbondante ristagno di pus. Uno di essi è quello stesso la cui storia è riferita nella mia Nota Preventiva sulla dacriocistorinostomia, pubblicata nella *Clinica Moderna*, 1904, N. 33.

Gli altri due operati sono invece i più recenti, ed erano ambedue affetti da fistola lacrimale d'antica data, e che aveva resistito a molteplici interventi di chirurgia oftalmologica.

In tutti questi operati si può costatare la completa scomparsa della suppurazione e della lacrimazione, e la mancanza di qualsiasi deformità dello scheletro della faccia.

Nei due più antichi poi si può notare ancora come la cicatrice sia appena visibile, e prometta di rendersi col tempo invisibile del tutto.

Burci. Desiderebbe dall'O. la descrizione del processo operatorio. Domanda poi all'O. se crede di poter adoperare questo metodo in tutti i casi abbandonando addirittura i metodi fin'ora in uso.

Toti. Il mio metodo è destinato a quei casi in cui gli oculisti ricorrono alla asportazione del sacco lagrimale. È specialmente indicato poi in casi di fistola con grave persistente suppurazione.

La *dacriocistorinostomia* si propone di stabilire una comunicazione diretta, breve facile e permanente del sacco lacrimale colla estremità anteriore del meato medio della fossa nasale, lo che si ottiene praticando due fori uguali e combaciantisi, l'uno sulla parete posteriore (interna) del sacco, l'altro sulla muccosa nasale nella anzidetta regione. Affinchè l'operazione riesca bene, conviene prima accertarsi colla rinoscopia che la regione anteriore del meato medio è libera da ostacoli, e più specialmente che non vi siano forti ipertrofie della testa del cornetto medio o notevoli deviazioni laterali del setto nasale che ne ristringano od obliterino il lume, e, all'occorrenza provvedere a ristabilirlo.

L'operazione stessa consiste negli atti che seguono:

1° Incidere le parti molli, periostio compreso, concentricamente e a pochi millimetri di distanza dal margine orbitario interno; all'altezza dell'angolo interno dell'occhio, l'incisione sarà tenuta anche un pochino più verso l'interno; per esempio, potrà passare a distanza uguale dall'angolo interno dell'occhio e della linea mediana del dorso nasale.

2° Scollare il periostio dall'apofisi montante e dalla cresta anteriore della doccia lacrimale, spostare in fuori il lembo, contenente il tendine dell'orbicolare coll'apparato lacrimario, e proseguire lo scollamento del sacco dalla doccia lacrimale fino al di là della cresta posteriore; resecare obliquamente, dall'alto al basso, dall'avanti all'indietro e dall'indietro all'infuori, l'apofisi montante del mascellare superiore, colla porzione di margine orbitario interno che forma la cresta anteriore della doccia; poi il fondo della doccia (costituito in proporzioni

individualmente differenti dall'apofisi montante e dall'unguis) e la cresta posteriore (formata dall'unguis), fino a mettere a nudo, ma senza perforarla, la faccia profonda della muccosa nasale.

3° Resecare un disco, o meglio ancora un ovale disposto in senso longitudinale, dalla parete interna del sacco lacrimale.

4° Resecare una porzione di muccosa nasale di dimensioni uguali — o forse meglio alquanto maggiori — e in una situazione esattamente corrispondente alla perdita di sostanza chirurgica fatta nella parete interna del sacco.

5° Non occuparsi affatto del canale nasale. La soppressione della sua funzione deve necessariamente obliterarlo.

6° Suturare immediatamente la faccia cutanea, annettendo molta importanza a che avvenga una riunione per prima intenzione.

7° Tamponare leggermente l'estremità anteriore del meato medio con garza iodoformica, destinata ad essere estratta dalla narice, dopo due o tre giorni, senza rinnovarla.

L'operazione richiede in modo assoluto la narcosi generale. In tutti i miei casi ho fatto uso del cloroformio, ad eccezione di uno, nel quale, trattandosi di un individuo di oltre 60 anni molto debilitato da pregressi disturbi intestinali, ho ricorso con resultato addirittura meraviglioso alla narcosi morfino-scopolaminica (tre iniezioni precedenti l'operazione rispettivamente di 2 $^1/_2$, 1 $^1/_2$ e $^1/_2$; iniettati in tutto centigr. 2 $^1/_2$ di morfina, e milligr. 1,2 di scopolamina; l'operazione fu cominciata alle 8 $^1/_2$ e terminata alle 9 $^1/_4$. Alle 10 $^1/_2$ potei presentare agli studenti che frequentavano il mio corso l'operata che dormiva tuttora profondamente.

Dott. Caccia Giuseppe. — *La difterite in Firenze e nei comuni limitrofi durante l'ultimo decennio.*

L'O. espone i dati statistici della morbilità per difterite, da esso ricavati considerando tutti i casi curati in 10 anni nell'ospedale, e fa rilevare, a mezzo di diagrammi, il forte aumento verificatosi negli ultimi due anni circa, per cui si può dire che la cifra nei ricoverati si sia triplicata.

Risulta inoltre dalle ricerche dell'O., che esistono dei centri o focolai principali d'infezione difterica, localizzati in alcuni comuni limitrofi a Firenze, e fra di loro confinanti (Galluzzo, Casellina e Torri, e Bagno a Ripoli), ove la malattia perdura da anni, e dove è specialmente in continuo aumento.

Circa alle cause della crescente epidemia, oltre al fatto che essendo aumentato il numero dei guariti dalla difeterite in virtù della sieroterapia, è altresì aumentato il numero degli individui capaci per un certo tempo di trasmettere la malattia ad altri, accenna più specialmente alla trascuranza di misure profilattiche da parte delle autorità comunali.

Invoca quindi una maggiore severità nell'osservanza dei regola-

menti sanitari, e insiste specialmente sulla applicazione della sieroterapia profilattica, facendo notare che nelle classi abbienti, ove le iniezioni a scopo preventivo sono fatte su più vasta scala, e dove si prendono maggiori misure igieniche, la difterite è poco diffusa. Accenna inoltre all'efficacia che, sia come mezzo curativo, sia come mezzo profilattico, può avere l'uso del siero antidifterico dotato di potere antitossico e battericida, di recente messo in commercio dallo *Sclavo* e dal *Bandi* di Siena.

Termina facendo voti che medici e autorità sanitarie cooperino a porre un freno alla estesa epidemia, mettendo intensivamente in opera quei mezzi che la scienza pone a nostra disposizione.

Mya. Ricorda la sua comunicazione all'Accademia nel gennaio dello scorso anno, comunicazione alla quale seguì la nomina per parte della Accademia di una Commissione incaricata di proporre i provvedimenti più opportuni per opporsi al diffondersi sempre maggiore del contagio difterico. Constatato come i dati emessi dalla Commissione, approvati e raccolti in apposita pubblicazione dall'Accademia, siano rimasti inascoltati. È quindi necessario tornare sull'argomento ed a ciò porge occasione la statistica raccolta dal dott. *Caccia*. Si potrebbe obbiettare che questa statistica si basa soltanto sui malati ricoverati nell'ospedale, ma è certo che la massima parte dei difterici vengono all'ospedale anche perchè la malattia è più diffusa tra i poveri.

L'O. crede che si debba insistere perchè sia presa in considerazione la crescente morbilità per l'infezione difterica e siano adottati i provvedimenti opportuni.

È doloroso, per esempio, constatare che le iniezioni profilattiche non sono sufficientemente diffuse. Ora perchè non si impone ai medici comunali di fare queste iniezioni? E perchè il siero necessario per queste iniezioni non sarà fornito gratuitamente dall'autorità comunale?

L'O. termina ricordando come nella sua comunicazione dello scorso anno si augurasse la scoperta di un nuovo siero il quale associasse all'azione antitossica un'azione bactericida. Ora il *Bandi* ha preparato un siero che avrebbe appunto questa duplice azione antitossica e bactericida. Le prime esperienze fatte dall'O. con questo siero usato per iniezioni ipodermiche o per applicazioni locali, dimostrano che il bacillo difterico scompare molto rapidamente dalle cavità naturali. L'O. si augura quindi che il siero *Bandi* venga largamente usato.

Dott. Banchi. Presenta il seguente ordine del giorno:

« L'Accademia Medico-Fisica al seguito della comunicazione odierna del dott. *Caccia;* richiamando il proprio deliberato dell'anno ultimo scorso, sull'argomento ed allo scopo di mantenere sveglia l'agitazione promossa con le istruzioni dell'Accademia in quel tempo emanate contro il diffondersi del contagio difterico:

« Delibera che la comunicazione odierna venga stampata per intiero negli atti accademici, e di essa vengano tirati estratti in numero sufficiente per essere diffusi nella stessa misura che furono le istruzioni.

« Fa voto perchè le autorità costituite a difesa della pubblica salute, provvedano con sollecitudine a diffondere istruzioni e stabilire norme regolamentari contro il contagio difterico, nella stessa misura e con la stessa cura che esse autorità ebbero riguardo ad altri contagi, per esempio, il colera e la peste bubbonica, più paurosi certo ma forse meno direttamente pericolosi per le nostre popolazioni.

Dott. BANCHI ».

Presidente. L'ordine del giorno *Banchi* sarà presentato, secondo le disposizioni del Regolamento, al Consiglio Direttivo.

Il Segretario degli Atti
F. RADAELI.

Adunanza pubblica del dì 2 Giugno 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: BANTI, BLOCH, CACCIA, FRANCIONI, GIUNTOLI, LENZI, LEVI, MARCHETTI O., PACCHIONI, PERASSI, PICCHI, PIERAGNOLI, STORI, TIBERTI.

Azzurrini F. — *Sulle origini delle agglutinine nel tifo* (1).

La iniezione sottocutanea di tossine del tifo, (preparate mediante filtrazione per candela *Chamberland F.* di brodoculture di bacillo di *Eberth* molto virulento) provoca nei cani la comparsa di agglutinine specifiche.

Queste si rendono dimostrabili nel siero del sangue dei cani fra il 5° ed il 7° giorno dopo la iniezione; vi aumentano in modo estremamente rapido entro le prime 24 ore; crescono ancora, però di poco, fino all'8°-10° giorno, dopodichè rapidamente diminuiscono, tanto che in 15ª giornata la loro presenza non è più rilevabile o lo è solo in minime proporzioni.

Ricerche comparative sul potere agglutinante del siero del sangue prelevato dai capillari della cute, dalla carotide, dalle vene giugulare,

(1) Comunicazione fatta dal prof. Banti in assenza del dott. Azzurrini.

splenica, femorale, porta e sopraepatiche, nonchè dalla linfa raccolta mediante fistola del dutto toracico, hanno dimostrato come il sangue della vena femorale contenga agglutinine in quantità di gran lunga superiori a quelle degli altri territori vasali ove non esistono differenze notevoli.

La linfa, se raccolta quando l'animale è in piena digestione, non agglutina affatto il bacillo del tifo: se a digiuno, lo agglutina, ma però in proporzioni alquanto minori del siero di sangue sia arterioso che venoso.

Uguale è il contenuto in agglutinine tanto nella vena porta che nelle sovrepatiche.

La splenectomia non influisce affatto sulla formazione e sul modo di comportarsi di esse.

Fra i visceri, solo il midollo osseo, la milza, le ghiandole linfatiche ed il grande omento posseggono un potere agglutinante; maggiore nel midollo osseo, minimo nel grande omento. Fatto importante però è questo, che fra essi ed il siero di sangue esiste un rapporto inverso rispetto al contenuto in agglutinine, giacchè, mentre queste esistono negli estratti acquosi di tali sovraricordati visceri già prima che nel sangue; appena compaiono in questo diminuiscono in quelli, tantochè negli ultimi periodi quando nel siero si ha ancora un potere agglutinante modicamente elevato, nella milza, nelle ghiandole e nel grande omento è assolutamente scomparso, e solo nel midollo osseo rimane presente, però in proporzioni minime.

In seguito a questi risultati, l'A. si crede autorizzato a concludere che le agglutinine, almeno nel tifo, traggono effettivamente origine dagli organi ematopoietici.

Pacchioni. Si compiace di vedere che i resultati ottenuti dal dott. *Azzurrini* per le agglutinine collimano con quelli che egli e *Carlini* hanno raggiunto per le precipitine. Ricorda la pubblicazione fatta su questo argomento nell'*Archivio di Fisiologia* del mese di marzo, e la comunicazione tenuta in questa Accademia il giorno 6 maggio. Deve soltanto osservare che egli e *Carlini* in un coniglio iniettato con ovoalbume non trovarono precipitine negli estratti dei varî tessuti sebbene il coniglio fosse sacrificato dopo poco tempo dalla iniezione.

Banti. Domanda al dott. *Pacchioni* dopo quanto tempo dall'iniezione appariscono in circolo le precipitine.

Pacchioni. Risponde in generale dopo 6 giorni.

Picchi dott. L. — *Presentazione di un tumore della ipofisi.*

L'O. fa vedere ai colleghi una base di cranio di recente tolta ad un cadavere con un tumore grosso quanto una ciliegia, collocato esattamente nella sella turcica a completa sostituzione dell'ipofisi. Questo tumore libero da qualsiasi aderenza anormale con la faccia inferiore del

cervello è sessile sul cranio, ha la superficie superiore liscia e lucente, è molle, fluttuante, quasi come una ciste. Il cadavere apparteneva ad una donna già degente nel turno del dott. *Marcacci*, giunta al tavolo anatomico con diagnosi di tumore cerebrale che la storia faceva risalire a due anni circa con l'inizio dei disturbi di cefalea, vertigini e vomito. Questi disturbi sempre gradatamente aggravantisi ed uniti ad indebolimento della vista con riduzione del campo visivo, si sono complicati negli ultimi mesi con indebolimento e poi paresi lieve degli arti inferiori e dolori al braccio destro.

Alla necroscopia oltre il tumore si è notata una estesissima ed intensa sclerosi dei vasi cerebrali, che mostrano chiazze di calcificazione anche alla volta ed una arteriosclerosi renale discretamente grave.

L'O. ha creduto conveniente mostrare il pezzo anatomico prima di procedere ad ulteriori indagini, perchè data specialmente la mollezza del tumore è possibile che dopo fissato e inciso non conservi più il suo aspetto attuale.

Crede poi che l'interesse del caso sia specialmente posto nel riscontrare se il tumore ha distrutta completamente l'ipofisi o solo spostata e ciò per le teorie relative all'acromegalia e al suo rapporto con la funzione secretiva dell'ipofisi.

Quando avrà studiato il caso, ne parlerà più completamente all'Accademia.

Il Vice-Segretario degli Atti
L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 8 Giugno 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: Baduel, Banti, Bloch, Bufalini, Burci, Caccia, Celoni, Chiarugi, Cocchi, Lenzi, Levi, Livini, Mya, Mercanti, Pellizzari, Pereyra, Picchi, Pieragnoli, Puritz, Radaeli, Salaghi, Salvadori, Stori, Tiberti.

Prof. C. Pellizzari comunica i *risultati ottenuti nei primi mesi di esercizio dell' Istituto fototerapico* da lui diretto.

Invece di fare una lunga e sterile comunicazione di casi, l'O. preferisce far vedere alcuni ammalati i quali bastano a dare un'idea di quello che si può ottenere sia coi raggi di *Röntgen* sia cogli ultravioletti o di *Finsen*. Premette che non può presentare molti esiti defini-

tivi: può però far vedere le fasi per le quali si passa onde arrivare alla guarigione. A questo scopo presenta, insieme agli ammalati, le fotografie prese avanti di iniziare la cura e alcuni preparati microscopici a controllo delle diagnosi fatte.

Comincia col far vedere 4 ammalati di tigna tricofitica curati coi raggi *Röntgen*, e cioè: una bambina affetta da tricofizia del cuoio capelluto che comincia a depilarsi senza presentare il più leggero segno di irritazione cutanea provocata, un'altra bambina completamente depilata e nella quale già incominciano a riprodursi i capelli sani, un terzo caso di tricofizia del capo in cui si è avuta una leggera radiodermite e finalmente una gravissima sicosi tricofitica della barba, ribelle a molte cure e già guarita completamente.

L'O. passa poi a presentare otto casi di lupus curati col sistema *Finsen*. Di questi, due sono stati portati soltanto per mostrare la rapida modificazione che si ottiene anche nelle forme gravissime e ulcerative, quattro perchè sono già arrivati ad una guarigione definitiva in alcune sedi e fanno quindi vedere l'incomparabile superiorità delle cicatrici dal punto di vista estetico. Un altro infermo è stato curato l'anno scorso in Clinica con l'apparecchio di *Lortet* (sistema *Finsen*) in una sede della malattia, mentre in un'altra sede venivano applicati i metodi antichi (raschiamento e cauterizzazione): ora si vede che nei punti trattati colla luce esiste una cicatrice definitiva e persistente, mentre negli altri punti vi è una completa ripresa della malattia. Finalmente l'ultimo caso di lupus presentava una adenite sotto mascellare, la quale è quasi completamente scomparsa senza cura diretta in seguito al cicatrizzarsi dell'impiagamento luposo cutaneo della guancia.

L'O. passa quindi a presentare due casi di cosidetta ulcera rodente, il primo molto migliorato, il secondo (che datava da 16 anni e di cui l'O. presenta i preparati microscopici che dimostrano la natura epiteliale) completamente e perfettamente guarita con poche applicazioni di *Röntgen* nello spazio di un mese e mezzo.

Presenta inoltre un caso di epitelioma glandolare del collo non ulcerato e scomparso col *Röntgen*: in questo caso, dice l'O., se non avessi fatto l'esame microscopico avrei dubitato di aver commesso un errore di diagnosi. Anche di questo caso mostra i preparati istologici.

L'O. finisce presentando i preparati di un altro infermo affetto di endotelioma che si è scavato una ulcerazione profonda sotto l'occhio sinistro. Questo caso non è guarito nè si può dire se guarirà. È importante però rilevare che sotto l'azione del *Röntgen*, oltre alla scomparsa del cercine sarcomatoso all'intorno della ulcerazione, si è avuto il distacco spontaneo di due sequestri ossei e la scomparsa di due ingorghi ghiandolari, preauricolare l'uno, sottomascellare l'altro, in modo addirittura sorprendente.

Banti. I resultati brillanti esposti dal collega *Pellizzari* danno da

pensare, sconvolgono le nostre nozioni di terapia e patologia. Domanda se sono stati provati per la sifilide i raggi X o la cura *Finsen*.

Pellizzari. Nello scorso anno ebbe occasione di mostrare un malato nel quale la cura del mercurio non aveva dato nessun vantaggio in una ulcera tardiva.

Dopo 3 applicazioni *Finsen* che lo fecero migliorare notevolmente, fu potuta riprendere la cura mercuriale per via ipodermica con esito in guarigione.

Attualmente ha in cura un'ostetrica con manifestazioni tubercolari e sifilitiche al naso, che con la cura *Finsen* ha preso avvio a guarigione.

Crede che gli effetti vantaggiosi di questa cura si abbiano per la concomitanza della tubercolosi.

Banti. Domanda se non si potrebbe applicare la cura all'ulcera infettante ed ai gangli per impedire lo sviluppo ulteriore della infezione.

Pellizzari. Sono state fatte, pure senza successo, delle prove in questo senso. Nel suo Istituto sono stati fatti alcuni tentativi dei quali ancora non può parlare. Avverte però che è tale l'affollamento di malati sia interni che esterni che si è verificato in questi ultimi tempi che non gli è possibile contemporaneamente mandare avanti cure ed esperimenti.

Banti. Incoraggiato dai risultati dimostrati dal prof. *Pellizzari* vuol render conto di ciò che egli ha ottenuto coi raggi X in altre malattie.

Nei giornali scientifici si trovano continuamente citati dei casi di leucemie curati e guariti con applicazioni di raggi *Röntgen* fatte in varie parti del corpo e per un tempo vario. Egli ha seguito due casi di leucemia mieloide e crede bene darne un breve cenno.

Il 1° si riferisce ad un medico della Spezia che si ammalò nel 1903 con indebolimento generale e aumento della milza, fattosi visitare dall'O. fu trovato che la milza era realmente assai aumentata, le ossa erano indolenti: l'esame del sangue dette questo risultato: Emoglobina 70, globuli rossi 4,680,000 per mm^3, globuli bianchi per mm^3 176,600, e l'esame qualitativo dimostrò trattarsi di leucemia a tipo nettamente mieloide. Sul finire dal 1903 l'O. ebbe a rivederlo e lo trovò per condizioni generali peggiorato, mentre lo stato del sangue non era sensibilmente modificato. Sul principiare del 1904 l'infermo cominciò la cura coi raggi *Röntgen* applicati nella regione splenica: la milza diminuì di volume, cessò la febbre e le forze tornarono: la cura fu dovuta sospendere per una ustione cutanea verificatasi nel punto delle applicazioni.

Nell'aprile del 1904 tornò a farsi vedere e l'O. potè constatare che la milza era nei limiti normali e che il collega si presentava come un anemico con soli 4880 globuli bianchi a mm^3, fra i quali mancavano affatto i mielociti. Poco dopo però la milza aumentò di nuovo di volume, ricominciò la febbre, vennero dolori allo sterno e alle tibie e in-

gorghi ghiandolari. Nel luglio i globuli bianchi erano già risaliti a 52,000 per mm³ ed erano ritornati i mielociti. Il malato morì nel settembre 1904.

Questo fatto dimostra che si era ottenuta la guarigione temporanea della leucemia e che il malato ricadde con aumento della milza e subito dopo con interessamento delle ghiandole e delle ossa.

Questo punto è di grandissima importanza dottrinale: si sa che da alcuni Autori la forma mieloide della leucemia è considerata come malattia primitiva del midollo osseo, estendentesi secondariamente alla milza.

Ora l'O. si domanda se è possibile ammettere che l'applicazione dei raggi *Röntgen* fatta esclusivamente sulla milza abbia azione anche su tutte le ossa, al punto da fare scomparire di circolo tutti i mielociti.

Egli crede che la teoria dominante della lesione ossea primitiva sia qualche volta sbagliata e che la lesione mieloide sia talvolta primitiva della milza per sviluppo in essa di germi mieloidi preesistenti.

Da questo stesso caso sorgono riflessioni importanti per la cura: se al collega di Spezia nel primo periodo o magari quando la milza era in via di diminuzione si fosse fatta la splenectomia sarebbe guarito?

Attualmente ha in cura una donna con milza voluminosissima, 3,000,000 di globuli rossi e 300,000 bianchi e con formula ematologica propria della leucemia mieloide. Per le applicazioni di raggi *Röntgen*, la milza è diminuita e i globuli rossi sono scesi a 29,000, senza però che i mielociti scomparissero. S'è dovuta sospendere momentaneamente la cura per un guasto nell'apparecchio di S. M. Nuova, e ripresala in questi ultimi giorni la milza non diminuisce più, e i globuli bianchi risalgono, sono già giunti a 56,000 per mm³ sempre con presenza di mielociti.

Faralli. Porge i suoi rallegramenti al prof. *Pellizzari* per la fondazione dell'Istituto fototerapico e vorrebbe che questi risultati brillanti ottenuti in così breve tempo fossero dal *Pellizzari* comunicati al prossimo Congresso internazionale di Venezia.

Ceni. A proposito delle cure con i raggi *Röntgen* desidera comunicare all'Accademia quanto ha potuto ottenere in due casi curati nel gabinetto elettroterapico di S. M. Nuova, diretto dal prof. *Daddi*.

Nel primo di questi due casi si trattava di un giovane affetto da leucemia, al quale il dott. *Fairman* aveva consigliato una cura radioterapica e sul quale l'esame del sangue al momento d'intraprendere la cura diede questi risultati: globuli rossi 4,190,000; globuli bianchi 429,000; emoglobina 70; per la formula leucocitaria si notano un numero considerevolissimo di mielociti. La milza enormemente ingrossata raggiungeva e sorpassava la linea mediana. Dopo 12 applicazioni giornaliere (di 10 minuti) sulla milza, si ottennero dall'esame del sangue i seguenti dati: globuli rossi 4,000,000; globuli bianchi 182,000; emoglobina 60.

Per la formula leucocitaria si notava una diminuzione spiccata dei mielociti. La milza era diminuita di circa $^1/_3$. Una malattia intercorrente che tenne il paziente a letto per vario tempo e che egli superò felicemente, mi ha impedito finora di fare nuove osservazioni.

Ho voluto accennare così sommariamente a questo caso, in quanto esso possa servire o dimostrare quanto rapida diminuzione dei leucociti e riduzione del volume della milza si abbia sotto l'azione dei raggi *Röntgen* nelle leucemie. Che una cura completa possa (dato che ci sia concesso continuarla) condurre ad una guarigione definitiva, se è lecito sperarla, non posso naturalmente affermarlo.

Nel secondo caso si trattava di un signore di Prato, che alla fine dell'anno 1904 era stato operato dal dott. *Menabuoni* di quella città, di estirpazione di un tumore del volume quasi della testa di un feto impiantatosi sulla regione scapolare destra e di svuotamento del cavo ascellare corrispondente.

All'esame istologico del pezzo estirpato (esame eseguito nel gabinetto del prof. *Banti*) si trovò trattarsi di un sarcoma. Il malato era stato assai bene circa tre mesi dall'atto operativo, trascorsi i quali cominciò ad avvertire sulle due cicatrici dei noduli duri, dolenti alla pressione, che andavano di giorno in giorno con molta rapidità aumentando di volume. Contemporaneamente comparve una tumefazione notevole nella fossa sopraclaveare destra. Il paziente impensierito, ricorse alla visita del prof. *Burci*, che consigliò la cura radioterapica, che venne iniziata il 5 aprile 1905.

In questo momento la fenomenologia era la seguente: Subbiettivamente senso di debolezza, facile esauribilità, deperimento organico notevole: grave dispnea sotto minimi sforzi, talvolta improvviso senso di soffocazione. Obbiettivamente si notava come la cicatrice della regione dorsale molto vascolarizzata, mostrasse evidente tendenza all'ulcerazione. Al lato destro della cicatrice si notava un nodulo della grossezza di un uovo di piccione aderente alla pelle ed ai tessuti sottostanti, duro, dolente alla pressione. Dall'altro lato varii noduli più piccoli. Dall'estremità superiore della cicatrice fino alle sommità del cucullare destro si notavano varii noduli disseminati, di grandezza varia da quella di una capocchia di spillo a quella di una noce avellana. Sulla cicatrice resultante dallo svuotamento del cavo ascellare numerose ripetizioni, confluenti, dure, dolenti. Nella fossa sopraclaveare destra un voluminoso ammasso ghiandolare comprimente i vasi del collo, tanto da dare un'appariscente replezione delle giugulari. Nel cavo ascellare sinistro varie ghiandole ingrossate, una di quelle della grossezza di un uovo di piccione. Si cominciò la cura facendo delle applicazioni frazionate di due o tre minuti per gruppo di noduli, poi a mano a mano aumentando fino a fare ogni giorno un'applicazione di circa 10 per ogni parte da aggredirsi. Le applicazioni fino al 5 giugno ultimo scorso

furono 60 con questo resultato: Colle prime 30 non si riescì che a mantenere stazionarii i varii noduli o se mai a farne appena diminuire di volume qualcuno. Colle altre trenta il resultato è stato evidente e rapido.

I noduli che esistevano intorno o sopra le due cicatrici sono completamente spariti, il pacco ghiandolare della fossa sopraclaveare destra è diminuito di almeno $^5/_6$, le ghiandole della cavità ascellare sinistra sono regredite di più che la metà. Si aggiunga il miglioramento grande delle condizioni generali del nostro curato che afferma di sentirsi benissimo, di non aver più quel senso di debolezza che tanto lo preoccupava, di mangiare di buon appetito, di esser cresciuto 4 o 5 kg. di peso.

Dal 5 giugno, per una di quelle ulcerazioni della pelle che i raggi *Röntgen* inducono così frequentemente, ho dovuto interrompere la cura, che riprenderò fra breve.

Voglio sperare che la guarigione avverrà completa e duratura. Sarà possibile? Il tempo ci darà la risposta.

Burci. Il malato di sarcoma curato dal dott. *Ceni* lo è stato per suo consiglio. Egli quando lo visitò lo trovò affatto *inoperabile*. Dopo due mesi di cura lo ha trovato in condizioni non sperabili, tanto sono buone.

Egli ha ottenuti risultati ugualmente buoni anche in altri casi.

Attualmente ha in cura coi raggi *Röntgen* una malata di tubercolosi peritoneale con tubercolosi intestinale, nella quale il peggioramento si era continuato nonostante la laparotomia. Dal principio della cura la malata sta meglio e la circonferenza addominale è già diminuita di 4 centimetri.

Prima di sciogliere questa importante adunanza è certo di interpretare il sentimento della Accademia porgendo al prof. *Pellizzari* i più vivi rallegramenti per i risultati ottenuti.

I Segretarî degli Atti
F. Radaeli e L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 15 Giugno 1905.

Presiede il Prof. P. CELONI, *Consigliere anziano.*

Sono presenti i Soci: Baduel, Banti, Bloch, Burci, Caccia, Capei M., Celoni, Del Greco E., Fatichi, Giuntoli, Lenzi, Levi, Livini, Lustig, Marchetti O., Picchi, Pieragnoli, Stori.

Burci Prof. E. — *Due casi di malformazione congenita dello scheletro del collo.*

Uno di questi casi ha assai minore importanza per la relativa frequenza di osservazioni analoghe. Trattavasi di un caso di costa sopranumeraria cervicale applicata, come di solito avviene, alla 7ª vertebra, colla quale si articolava dal lato sinistro.

La esistenza di coste sopranumerarie, già nota a *Galeno*, non è rara, e già nel 1894 *Pilling* ne raccoglieva 140 osservazioni, ed è logico ammettere che altri casi siano andati perduti in passato ed anche odiernamente alcuni ne sfuggano o perchè non pubblicati da chi li osservò o perchè non si presentarono al medico, per il fatto frequente che questa malformazione non provoca disturbi.

Per quanto assai sviluppata nella mia malata, certa Cencetti Zelide, la costa terminava liberamente in avanti, come può vedersi nella radiografia che presento, facendo una certa sporgenza nella regione succlavia. Per quanto non desse disturbi di una certa importanza, pure produceva della noia per la costrizione del colletto, e deformava il collo, per cui la malata desiderò liberarsene, ed io accettai di operarla anche per l'interesse che presenta sempre lo studio anatomo-patologico di questi casi.

Nel praticarne l'asportazione potei verificare come in realtà questa costa sopranumeraria terminasse liberamente in avanti senza avere un attacco nè fibroso, nè osseo, nè cartilagineo alla prima costa dorsale e tanto meno allo sterno. Essa era articolata col processo trasverso corrispondente della 7ª cervicale. Lo spazio fra la costa sopranumeraria alla 1ª dorsale era parzialmente occupato da un setto intercostale muscolo-membranoso.

Ciò che maggiormente interessava, anche dal punto di vista operatorio, erano i rapporti col fascio nerveo-vascolare. È stato detto che l'arteria succlavia decorre sempre davanti e per lo più si scava una doccia sulla costa supranumeraria. In questo caso, anche coll'esame clinico, riconoscevasi che gli importanti organi vascolari e nervosi della

regione erano situati dorsalmente e medialmente alla costa sopranumeraria, ed inoltre con questa non aveva rapporti d'inserzione lo scaleno anteriore.

Nella mia malata la costa sopranumeraria corrispondeva alla terza delle 5 varietà distinte dal *Riesmann*.

Praticai l'asportazione della costa seguendola mano a mano da vicino, attraverso ad una incisione analoga, per direzione, a quella che praticasi per la legatura della arteria succlavia. La guarigione avvenne rapida e perfetta.

Assai più interessante è il secondo caso, non tanto dal punto di vista della sua cura chirurgica quanto per la interpretazione che può darsi della genesi della malformazione esistente. Per le ricerche bibliografiche fatte sembrami di poterlo dichiarare unico nel suo genere. Eccone brevemente la storia.

Una bambina di 4 mesi, certa Baldi Dina, di buona costituzione, figlia di gente sana e robusta e libera da ogni altra malformazione, entrava nella Clinica il 25 giugno 1904 per essere curata per una intumescenza che presentava, fino dalla nascita, nella regione posteriore del collo. Ivi sulla linea mediana, poco al disotto dell'occipite, presentava una tumefazione prominente di forma pressochè conica, coll'apice diretto un poco in alto e verso destra. Sulla sommità si trovava come una piccola ombelicatura cutanea, in corrispondenza della quale erano impiantati dei peli ipertrofici. Facendo le opportune ricerche si trovava che la intumescenza era costituita da una parte più interna scheletrica, che aveva forma quasi conica un poco schiacciata dall'alto al basso, e da una parte più esterna, o meglio superficiale, interposta fra questa impalcatura scheletrica e la cute, che appariva come una imbottitura adiposa che si continuava, alla base della intumescenza, col connettivo adiposo sottocutaneo del collo. La intumescenza indolente, irriducibile, la cui compressione non provocava disturbi speciali, era leggermente mobile, ma evidentemente aveva rapporti assai intimi colla colonna vertebrale, appariva quasi articolata con essa.

Le figure che presento danno un'idea chiara del caso meglio della mia descrizione. Studiando il caso parvemi che dovesse trattarsi di una malformazione scheletrica, interpretando il resto come una imbottitura adiposa per iperplasia del connettivo grassoso circostante, analogamente a quanto si osserva di consueto. Feci fare la radiografia (che pure qui presento) ed essa dimostrò che esisteva realmente un pezzo osseo applicato di contro alla 2ª e 3ª vertebra cervicale, avente una forma che richiama quella di un Y e che, con molta apppossimazione, poteva rassomigliarsi ad una apofisi spinosa colle lamine vertebrali.

Il 18 luglio 1904 asportai la intumescenza e dopo pochi giorni la bambina era guarita. Trovai in mezzo a tessuto adiposo un pezzo osseo

triangolare della lunghezza massima di mm. 28, la cui parte basale slargata si presentava biforcata. La larghezza massima nel tratto biforcato era di 20 mm. Una delle branche delle biforcazione presentava un piccolo prolungamento ritorto un poco ad uncino, avente al suo estremo una faccetta articolare rivestita da un sottile strato cartilagineo. L'estremo aguzzo del pezzo osseo era cartilagineo, il resto aveva struttura ossea regolarissima. Era costituito esteriormente da osso compatto internamente spongioso, più abbondante ben s'intende, ove lo spessore era maggiore. Lo spessore massimo era di 15 millim. Dal lato della inserzione verso la colonna cervicale dove avveniva la biforcazione, la superficie ossea presentava dei forellini nutritizi ed anche le traccie di inserzioni muscolo-aponevrotiche.

Ciò che importa a vedersi è come si sia prodotta questa formazione anormale.

Il fatto che si tratta di una condizione anormale congenita riduce assai le ipotesi che possono farsi circa la essenza sua; la struttura della intumescenza ne riduce anche maggiormente il numero. Dirò qui che nel tessuto adiposo circostante alla impalcatura scheletrica non ho trovato traccia di altro tessuto.

Anche senza l'aiuto della investigazione radiografica era chiaro che non poteva trattarsi di una spina bifida occulta, che del resto, per quanto io mi so, non fu osservata mai nella regione cervicale.

Per la struttura e per la forma definita dell'armatura ossea, tanto simile ad una apofisi spinosa, non poteva trattarsi di uno di quei tumori solidi di varia costituzione e natura, che pure possono trovarsi sporgenti dorsalmente rispetto alla colonna vertebrale, la cui sede è poi frequente nella regione sacro-coccigea.

Per lo stesso motivo e per la sede non era ammissibile una di quelle produzioni cartilaginee o fibro-cartilaginee ed anche ossee, che si riferiscono ad una proliferazione di una cartilagine branchiale nel feto, che *Hensinger* ha chiamato osso viscerale.

Non poteva neppure trattarsi di una esostosi osteo-cartilaginea per la speciale e caratteristica regolarità della forma; per la grande rarità di esostosi congenite e, se non congenite, mai osservate a questa età ed in tale sede; per la mancanza di rapporti di continuità collo scheletro della colonna, dal quale nel caso avrebbe dovuto sorgere.

Trattavasi di una malformazione congenita della colonna vertebrale? Pei caratteri morfologici sembra che si abbia che fare con un abbozzo di vertebra o più esattamente con una apofisi spinosa colle lamine. Non può ammettersi quindi neppure che trattisi d'una produzione ossea costituente una neoformazione originantesi da una vertebra per l'attività formativa di un qualche punto anormale sopranumerario a simmetrico di ossificazione delle vertebre, cui per sede corrisponde la produzione ossea da me studiata.

Non poteva considerarsi neppure come un abbozzo, un rudimento di biforcazione vertebrale, perchè in tutti i casi fin qui osservati la biforcazione è avvenuta lateralmente, non in senso antero-posteriore.

A parer mio non rimanevan da discutere che due possibilità: se poteva trattarsi di una anomalia vertebrale numerica per eccesso, oppure di un caso di duplicità parassitaria asimmetrica.

La mancanza di rapporti diretti colle altre vertebre cervicali, la normalità nel numero della vertebre cervicali, la posizione di quella formazione ossea non normale rispetto al piano delle singole vertebre, la forma dell'apofisi spinosa e delle lamine analoga a quella delle vertebre dorsali, mi aveva fatto pensare che realmente potesse trattarsi di un caso di duplicità mostruosa. Il collo non è sede frequente di duplicità mostruose ma pure si sono trovati a costituire un *trachelo-parasitus*, per esempio, degli arti accessori pendenti dal collo ed inseriti anche direttamente o con legamenti ai processi spinosi delle vertebre. È noto come nelle appendici parassitarie possa arrivarsi ad una semplicità grandissima di costituzione, quindi non maraviglierebbe in condizioni diverse un *parasitus* così costituito.

Ma nel caso speciale, pei rapporti della produzione ossea, per la sua forma, per la mancanza di ogni accenno a qualunque altro tessuto nel grasso circostante, mi è sembrato di dovere propendere per l'ammissione di un avanzo di una vertebra sopranumeraria, per quanto la sede ove l'ho trovata sia insolita, e malgrado la forma dell'apofisi e delle lamine, forma che può differire da quella delle vertebre cervicali, perchè mutate le condizioni speciali, create dai rapporti colle altre vertebre e cogli organi circostanti, può essersi modificata la forma nell'accrescimento indubbiamente avvenuto di quest'osso.

È da spiegarsi però ancora la sede insolita, e la parzialità della vertebra, accettando l'ipotesi da me avanzata.

L'una e l'altra spiegazione si compenetrano.

È noto come si abbiano anomalie numeriche vertebrali in eccesso. È stato osservato come le vertebre sopranumerarie si trovino di solito nella direzione stessa delle altre. Si sono osservate, invece delle vertebre complete, delle semivertebre e *Vrölich* osservò la mancanza di tutto il corpo vertebrale, restando la porzione dell'arco vertebrale col processo spinoso. Non è strano che io ammetta nel caso speciale che il corpo di una vertebra cervicale sopranumeraria si sia atrofizzato e sia scomparso non lasciando traccia alcuna di sè e che la porzione posteriore dell'osso e l'apofisi, non più trattenuta dal corpo, sia scorsa fra una vertebra e l'altra e siasi spostata nel solo senso nel quale lo spostamento era possibile, vale a dire dorsalmente.

Questa è l'interpretazione che mi sembra più razionale di un fatto per lo meno raro, capitato alla mia osservazione; dico per lo meno

raro, perchè nello studio bibliografico dell'argomento non ho trovato finora niente di veramente ravvicinabile a questo.

Livini. Domanda se il numero delle vertebre era normale.

Burci. Risponde che era normale come dimostra la radiografia.

Banti. Domanda se è stato fatto l'esame microscopico dei tessuti sovrastanti alle vertebre.

Burci. Risponde di si e che consisteva in tessuto fibro-adiposo e che nella cute esisteva una ombelicatura con peli tronchi ipertrofici.

Perassi A. — *Cura di cisti ematica paranefroureterale.* (*Esito di contusioni da calci di cavallo*). (Non consegnato il manoscritto).

Conforti G. — *Un caso di rara malformazione della regione anogenitale* (*con proiezioni*). (Non consegnato il manoscritto).

Il Vice-Segretario degli Atti
L. Picchi.

Domenico Cesare Bartolini, *Responsabile.*

INDICE

ASTOLFONI Dott. Giuseppe, Intorno all' azione di alcuni preparati di ferro sull' anemia da fenilidrazina..... Pag. 307
BANCHI Dott. Arturo, Del cranio e del cervello di due ciclopi..... 201
BANDINI Dott. P., Ricerche sulla specificità dei citoryctes vacciniae... 824
BAJETTI Dott. Ferdinando, La secrezione biliare nella rialimentazione. 514
BERTARELLI Dott. E., Intorno alla immunizzazione attiva dell' uomo contro il colera mediante prodotti di autolisi del vibrione colerigeno ed intorno alla natura di questi prodotti d' autolisi..... 241
CERRI Dott. Giov. Giulio, Azione degli alcali sulla tossina tetanica... 143
CESARIS DEMEL Prof. A., Sulle degenerazioni vacuolari da squilibrio osmotico..... 5
CORSINI Dott. Andrea, Su i così detti « granuli di zolfo » che si riscontrano nella famiglia « beggiatoaceae »..... 149
CORSINI Dott. Andrea, Sulla vera natura della così detta « albumina » delle acque termali di Porretta. Di un microrganismo non ancora descritto da quella isolato..... 221
DADDI G., Sopra la colorazione vitale del bacillo del tifo e del coli per mezzo del Sudan III..... 539
FICHERA Dott. G., Sul circolo collaterale..... 33
FICHERA Dott. Gaetano, Sulla distruzione dell' ipofisi..... 739
FILIPPI Dott. Edoardo, Osservazioni e ricerche sopra due casi di avvelenamento acuto per acido ossalico..... 133
FOÀ Dott. Carlo e LEVI Dott. Mario, L' azione dei nucleoproteidi e dei loro prodotti di scissione sulla coagulazione del sangue..... 115
FOÀ Dott. Guglielmo, Il fenomeno dell' agglutinazione in microrganismi ciliati e non ciliati..... 360
FRANCESCHI Dott. Francesco, Sul reperto istologico di un sarcoma della pia madre e sul valore di alcune inclusioni cellulari..... 299
GUERRINI Dott. Guido, Sulla funzione dei muscoli degenerati. I^a comunicazione. (Tetano, Fatica, Soglia dell' eccitazione)..... 187

GUERRINI Dott. Guido, Sulla funzione dei muscoli degenerati. IIª comunicazione. (Tempo di eccitazione latente)..... Pag. 797
HERLITZKA Dott. Amedeo, Ricerche sulla formazione di idrosoli inorganici in presenza di proteine..... 281
HERLITZKA Dott. L., Sugli innesti di tube nelle ovaie..... 480
JARDINI Dott. Alessandro, Emoendoangiosarcoma cistico del rene..... 173
LENZI Dott. Luigi, Due strume a sede rara. — Contributo allo studio del gozzo linguale..... 852
MAGNI Dott. Egisto, Come si comportano le ossa in via di accrescimentto quando sono sottratte all' influenza nervosa..... 339
MANCA Dott. P., Il rene del cane dopo l'ablazione completa dell' apparecchio tiro-paratiroideo..... 835
MARCHIONI-DADDI Carmela, Ricerche sul grasso del pancreas..... 89
NARDI Dott. Pietro Enea, Sulla ocronosi delle cartilagini..... 496
PADERI Dott. Cesare, Sull' influenza dell' ossigeno nell' avvelenamento per tossina tetanica..... 27
RELAZIONE della Commissione pel concorso al premio Bufalini..... 251
RENDICONTI delle Adunanze dell'Accademia Medico-fisica fiorentina.. 387, 891
RESOCONTO del terzo Congresso della Società Italiana di Patologia tenuto in Roma nei giorni 26, 27, 28, 29 aprile 1905..... 567
SILVESTRINI Prof. R., Quadro clinico di siringomielia. Studio istologico di muscolo atrofico..... 253
TADDEI Dott. Domenico, Sulla questione delle fibre elastiche nel choloide cicatriziale..... 459
TIBERTI Dott. N., Sull' attività secretoria della ghiandola tiroide in alcune condizioni morbose..... 265
TIBERTI Dott. N., Intorno al potere immunizzante del nucleoproteide estratto dal bacillo del carbonchio ematico..... 531
TIBERTI Dott. N., Contributo allo studio della specificità delle cellule dei tumori..... 550

62.
20.

~~Pa 401~~

IGAL 337